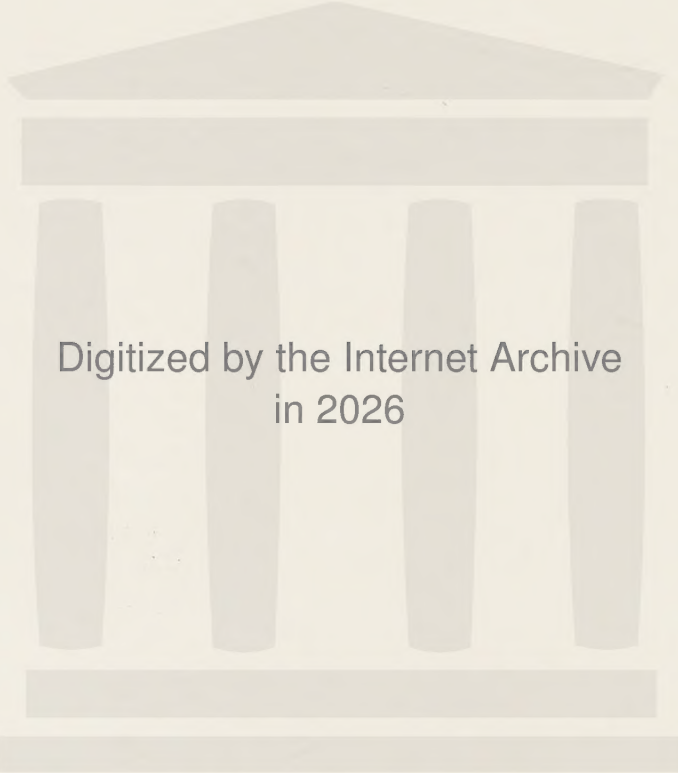


**Zur prophylaktischen Wirkung von Medikamenten
auf die experimentelle Arterio-Atherosklerose
des Kaninchens**

Margot Lenz



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. H. SCHWIEGK

ZUR PROPHYLAKTISCHEN WIRKUNG VON MEDIKAMENTEN
AUF DIE EXPERIMENTELLE ARTERIO-ATHEROSKLEROSE
DES KANINCHENS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-- Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Margot Lenz
aus Lauterecken/Pfalz



München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Priv. Dozent Dr. R. MARX
Mitberichterstatter: Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan: Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 15. April 1958

A. Einleitung

Ziel der Arbeit

B. Voraussetzungen für die eigenen Untersuchungen

1. Betrachtungen über die Genese der Arterio-Atherosklerose
2. Betrachtungen über die Möglichkeiten der Prophylaxe und Therapie der Arterio-Atherosklerose

C. Eigene Untersuchungen

1. Beschreibung der Versuchsanordnung
2. Beschreibung der Injektionspräparate
3. Methode zur Beurteilung der Versuchsergebnisse
4. Gruppenbefunde und Einzelbefunde
5. Anhang: Besonderheiten unter den Versuchsergebnissen

D. Zusammenfassung

Trotz aller diagnostischen und therapeutischen Fortschritte der modernen Medizin nimmt die Zahl der kreislaufbedingten Todesfälle zu. Die Ursache eines grossen Teiles dieser Kreislauferkrankungen liegt in der Arterio-Atherosklerose, Coronarsklerose, Coronarthrombose und Myokardinfarkt als Sondererscheinungen und häufige Komplikationen der Arteriosklerose haben als Todesursachen in England seit dem ersten Weltkriege um das Siebenfache zugenommen (57). Selbst wenn man die starke Dezimierung der jüngeren Jahrgänge in den Weltkriegen berücksichtigt und die scheinbare Überalterung der Bevölkerung, die ja zumindest teilweise darauf zurückzuführen ist, bleibt dennoch ein überraschend hoher Prozentsatz cardiovascular bedingter Todesfälle.

Lange Zeit wurde als Hauptursache der Arterio-Atherosklerose das erhöhte Blutcholesterin angesehen. Bisher herrscht jedoch noch keine endgültige Klarheit über die Frage, ob die erhöhten Cholesterinwerte im Blute von Arteriosklerotikern für die Pathogenese eine ursächliche Bedeutung haben oder ob sie nur eine Folgeerscheinung darstellen.

Die experimentelle Forschung hat sich seit ANITSCHKOW (58) und WACKER und HUECK (70, 78, 64) in zahlreichen Versuchen mit der Klärung dieser Frage befasst. Es ist gelungen durch Verfütterung grosser Cholesterinmengen bei Kaninchen eine Gefässerkrankung zu erzeugen, von der ANITSCHKOW glaubte, dass sie die Anfänge einer Atherosklerose darstellt. Die Veränderungen, die sich an den Gefässen bei cholesteringefütterten Kaninchen einstellen, sind makroskopisch als feine, gelbe Flecken wahrnehmbare Herde, die zunächst im Niveau der Intima liegen, später aber polsterartig daraus hervorragen. Mikroskopisch erkennt man Fettablagerungen in der Zwischensubstanz. Es zeigen sich subendothelial Schaumzellansammlungen, in denen durch Sudanfärbung massenweise Fett nachgewiesen werden kann, dessen überwiegender Anteil aus Cholesterin besteht, wie das Polarisationsmikroskop enthüllt(4+). Später gesellen sich zu dieser reinen Fettinfiltration Veränderungen in der Media; die elastischen Fasern sind aufgesplittet.

Ein sehr fortgeschrittenes Stadium der atheromatösen Herde zeigt ausgesprochenen Abszesscharakter mit Zusammenbruch der Schaumzellansammlungen und Entleerung des fettigen Inhalts nach dem Gefässlumen. Sekundär kommt es dann zur Proliferation des Bindegewebes mit reparativer Tendenz, hyaliner und kalkiger Degeneration. Diese Vorgänge

sind die Ursache für den Verlust der Elastizität und der Funktionstüchtigkeit der Gefäße.

Durch die Cholesterinapplikation wird gleichzeitig mit der Gefäßlipoidose auch eine aussergewöhnlich starke Lipoidinfiltration anderer Organe erzeugt, besonders die Leber verfettet sehr stark. Bei Kaninchen ist durch Kombination von Cholesterin mit Öl in der Diät die Atherosklerose viel schneller zu erzeugen als bei reiner Cholesterindiät (64).

Während ältere Autoren wie ANITSCHKOW (58, 66, 74, 75) und WAKER und HUECK (70, 78, 64) das Kaninchen in ihren Atheroskleroseexperimenten verwendeten, bevorzugten jüngere Autoren wie DAUBER und KATZ (59, 60, 61) das Hühnchen für ihre Fütterungsversuche. Ihrer Meinung nach ist bei Hühnern eine Art der Gefässveränderung zu erzeugen, die grösste Ähnlichkeit mit dem menschlichen Typ der Atherosklerose besitzt. Bei Hühnern findet sich nach Berichten von WEITZEL und BUDDEKE (29, 30, 31) vor allem eine spontane Arteriosklerose im höheren Lebensalter, die bei Kaninchen nie beobachtet wurde. FOX (4) berichtet von spontaner Atherosklerose bei Vögeln. Ein weiterer Grund, weshalb das Hühnchen in letzter Zeit als Versuchstier dem Kaninchen vorgezogen wurde, liegt darin, dass die Versuchsdauer bis zum Auftreten der ersten Läsionen ausserordentlich kurz ist. Bei Hühnchen wurden schon nach 1 1/2 bis 2 Wochen seit dem Beginn der Cholesterinfütterung makroskopisch Läsionen an der Aorta festgestellt (62), während bei Kaninchen erst nach 8 bis 11 Wochen makroskopisch Veränderungen gesehen werden konnten (4+).

In neuerer Zeit (63) ist aus dem vielschichtigen Bilde der Arteriosklerose die Atherosklerose als ein Unterbegriff herausgearbeitet worden. Mit Atherosklerose wird ein Stadium der Krankheit bezeichnet, das hauptsächlich durch Anreicherung von Lipoiden bzw. von Cholesterin in der Intima charakterisiert ist. Der Begriff Arteriosklerose umfasst dagegen die Gesamtheit der Veränderungen, die in Wandverdickung, Verkalkung, Verlust der Gefässelastizität bestehen und die eine Folge der degenerativen Prozesse in Intima und Media darstellen. Auf das Kaninchenexperiment übertragen, würde man mit Atherosklerose das Produkt alleiniger Cholesterin-Öl-Gaben bezeichnen, wohingegen eine Kombination von Adrenalininjektionen mit Cholesterin-Öl-Fütterung eine Arteriosklerose erzeugen würde.

Da Ziel dieser Arbeit besteht darin einige Substanzen, von denen im Hinblick auf ihre Herkunft ein lipotroper Effekt zu erwarten war, innerhalb der experimentellen Arterio-Atherosklerose beim Kaninchen zu untersuchen. Es war zu zeigen, ob diese Substanzen fähig waren prophylaktisch im Sinne einer Verhütung der Kaninchenatherosklerose zu wirken und wie weit ihre prophylaktische Wirkung bei der angewandten Dosierung sich im Schweregrad der Gefäßveränderungen widerspiegelte.

Die Ursache für die Entwicklung einer Arterio-Atherosklerose liegt einerseits in Strukturveränderungen der Gefässwand, andererseits in einer pathologischen Veränderung der Blutzusammensetzung. Die Möglichkeiten für eine Veränderung der normalen Gefässwand sind sehr zahlreich. Schon der physiologische Alterungsprozess, der in einer Umwandlung der Zwischensubstanzen und in gewisser Masse auch der Zellen besteht, und der als Voraussetzung für die Arteriosklerose angesehen werden kann (65) gehört dazu.

Weiterhin spielt nach Ansicht mancher Forscher der Blutdruck als mechanisches Element bei der Schädigung der Gefässwand eine grosse Rolle. Nach den Beobachtungen von DUGUID und ROBERTSON (21) sind die Läsionen meist an den Bifurkationen, Abzweigungen und Biegungen der Gefässe entwickelt, wo der Strom direkt gegen die Gefässwand prallt. Danach werden die schwersten und frühesten Gefässläsionen an Stellen der grössten mechanischen Belastungen und des höchsten arteriellen Druckes, z. B. im Gebiet des Aortenbogens gefunden (65).

Gestörte Gefässpermeabilität wird auch als pathogenetischer Faktor erwähnt. ANITSCHKOW (66) führte Experimente durch, wo er nachwies, dass durch Cholesterinfütterung atherosklerotische Gefässe besonders rasch und leicht Farbstoffe und andere Kolloide aufnehmen. Damit war gezeigt, dass in Gebieten mit gestörter Gefässpermeabilität das Cholesterin sich - zumindest im Rahmen einer experimentellen Cholesterinatherosklerose - bevorzugt ablagert.

Auch THURNHERR und NIEDERBERGER haben in einer ganz neuen Veröffentlichung (67) die Bedeutung der Permeabilitätsstörung für die Atherogenese betont. Zuerst entsteht an der geschädigten Stelle ein akutes Intimaödem als Folge des erlahmten Gefässwiderstandes, dann setzt die Lipoidinvasion ("humoraler Faktor") in die Gefässwand ein. Die Ursachen für die Permeabilitätsstörung sind jedoch erst teilweise bekannt; es werden O_2 -Mangel, Toxine und Entzündung genannt. Nach SCHÜRMANN (68) fällt dem Endothel der Gefässe die Aufgabe zu "die Blutflüssigkeit für das Durchströmen der Gefässwand gewebefähig zu machen, indem es gewebseindliche Stoffe zurückhält und fermentativ verarbeitet und dann in die Gefässwand weiterleitet". Liegen Störungen im Fermenthaushalt vor, so ist dem Endothel seine sortierende und verarbeitende Fähigkeit genommen und es kommt in der Folge zum ungehinderten Einstromen von sogenannten gewebseindlichen Stoffen, die den Beginn einer Wand-

schädigung einleiten.

Die Folgen des ungehinderten Einstromens von Plasma zeigen sich dann als Intimaödem, Lipoidose und Atheromatose. Damit wäre die Atherosklerose das Produkt zweier Hauptfaktoren: des Gefäßfaktors und des humoralen Faktors (67), welcher darin besteht, "dass vom 20. Lebensjahre an im menschlichen Körper eine Veränderung vorsich zu gehen scheint, die sich in einem Anstieg der Lipoproteide und des Gesamtcholesterins im Serum bemerkbar macht. Man vermutet, dass es sich bei dieser, mit dem 20. Altersjahre beginnenden Veränderung um eine Störung im Fettstoffwechsel handeln muss. Entweder durch zu reichliche Fettzufuhr und Kalorienzufuhr oder durch ein Unvermögen des Körpers die zugeführten Fett- und Kalorienmengen im Stoffwechsel voll umzusetzen. Ist diese Annahme zutreffend, so hätte man damit eine Erklärung für die atherosklerotische Lipoidose gefunden."

Die ersten Hinweise für die Bedeutung des gestörten Fettstoffwechsels im Geschehen der Atherosklerose kamen aus dem Studium der Morphologie atherosklerotisch veränderter Arterienwände. Es zeigte sich, dass in den Schnitten, die aus pathologisch veränderten Gefäßbezirken stammten, sudanophile Substanzen abgelagert waren. Der histologische Befund schien somit zu bestätigen, was man auf Grund der makroskopischen Ergebnisse nach einem Cholesterin-Fütterungsversuch (70, 58) schon annahm, nämlich die Zufuhr von Fett und die damit verbundene Lipoidämie führe zu einer Atheromatose, zumindest aber einer Lipoidose, einem der auffälligsten Atheromatosezeichen.

SCHÖNHEIMER (71) fand bei quantitativen und qualitativen Analysen atherosklerotischer Aorten -im Gegensatz zu normalen- im Ätherextrakt eine Zunahme des freien Cholesterins bis zum 67-fachen, des veresterten bis zum 262-fachen. Ausserdem gelang es auf chemisch-analytischem Wege in arteriosklerotischen Aorten erhöhten Calciumgehalt zu bestimmen. HESSE (72) fand auch chemisch-analytischem Wege Calcium auch in Aorten erhöht, wo es histochemisch nicht nachgewiesen werden konnte.

Mit dem Wissen um die Natur und chemische Beschaffenheit der Fettsubstanzen, die in atherosklerotischen Aorten abgelagert waren, tauchte nun die Frage nach der Herkunft der Fette auf, besonders des Cholesterins, das in atherosklerotischen Aorten stark vermehrt war. Erst in letzter Zeit ist durch Isotopenversuche und Markierung des mit der Nahrung zugeführ-

ten Cholesterins zur Klärung dieser Frage beigetragen worden. GOULD und Mitarbeiter (73) wiesen markiertes Cholesterin in der Aorta nach. Sie entbluteten Hunde, die vorher C_{14} - markiertes Cholesterin erhalten hatten und übertrugen das Blut auf andere Hunde. Nach Tötung dieser Tiere hatten verschiedene Gewebe, darunter auch die Aorta, aber nicht das Gehirn, markiertes Cholesterin aufgenommen.

Aus Tierexperimenten von ANITSCHKOW und CHALATOW (74) war zu ersehen, dass bei Kaninchen aus der Verfütterung von Cholesterin und Sonnenblumenöl nach etwa 4 Monaten eine Gefässatheromatose erzeugt werden konnte, deren Schweregrad etwa proportional der zugeführten Menge Cholesterin war. So genügte beim Kaninchen eine Hypercholesterinämie, um charakteristische Veränderungen zu erzeugen. Jedoch beim Menschen scheint sich der Organismus gegenüber einer andauernden Hyperlipämie anders zu verhalten. Icterus, Diabetes, Gravidität und konstitutionelle Krankheitsbilder gehen mit starker Lipämie einher, ohne die typischen Gefässveränderungen nach sich zu ziehen. ANITSCHKOW warnt vor voreiligen Rückschlüssen und nennt als Tatsachen nur (74, 75) es handele sich um eine Infiltration von Lipoidsubstanzen in die Intima aus dem Blute und nicht, wie man früher annahm um eine fettige Degeneration von Gewebsanteilen der Gefässwand. Weiterhin nimmt er an, dass dem Cholesterin die Hauptrolle im Prozess der Ablagerung von Lipoiden zufalle. Die Wucherungsprozesse der zelligen und faserigen Elemente der Gefässwand werden als Reaktion auf die primär entstandenen Lipoidablagerungen angesehen.

GOFMAN und Mitarbeitern (76, 77, 28) ist zu verdanken, dass man über die Blutlipide und Lipoproteide näheres erfuhr. Lipoproteide sind in der α - und β -Globulinfraction des Blutes enthalten und zwar in Form von Proteinen, an die Cholesterin oder Phospholipide gebunden sind (16).

Mit der SVEDBERG schen Ultrazentrifuge (13), welche die Geschwindigkeiten festlegt, mit der Moleküle in einem Schwerfeld wandern, d. h. die Moleküle nach ihren Massen bzw. nach ihrem Molekulargewicht differenziert, untersuchte GOFMAN die Lipoproteide. Die Lipoproteide des Serums hatten Flotationskonstanten (Flotation= umgekehrte Sedimentation, mit der Einheit S_f , die als Wanderungsgeschwindigkeit für 10 - 13 cm pro Sek. pro Einheitsfeld definiert ist) von S_f 3 bis 400, d. h. Geschwindigkeiten, die dem 3 bis 400-fachen der Einheit entsprechen.

1. Mehr als 75 S_f-Einheiten: vor allem nach Fettmahlzeiten, also bei alimentärer Lipämie. Beim Menschen wurden keine Beziehungen zwischen Atherosklerose und Fraktionen über 75 S_f gefunden.
2. S_f 30 bis 70: einige dieser Komponenten enthalten Cholesterin ihre Beziehung zur Atherosklerose wird noch untersucht.
3. S_f 10 bis 20: das Molekulargewicht dieser Komponenten liegt in der Nähe von 3 000 000 und wird beim Kaninchen mit Atherosklerose in Beziehung gebracht. Sie enthalten 3 bestimmte Arten von Molekülen, die gewichtsmässig bis zu 30 % Cholesterin enthalten.
4. S_f 3 bis 8: diese Fraktion kommt nahezu in jedem Serum vor und ist individuellen Schwankungen unterworfen. Zur Arteriosklerose besteht keine Beziehung.

GOFMANs Untersuchungen lag also die Klärung des "humoralen" Faktors zugrunde, welcher als eine Störung der normalen Lipoidzusammensetzung im Blute, ein Vorherrschen der Gruppe S_f 10 bis 20 entlarvt wurde.

Es ist nicht entschieden, ob das Cholesterin die Hauptrolle in dem komplexen Vorgang der Pathogenese von Atherosklerose und Arteriosklerose spielt. Für die tierexperimentelle Cholesterinatherosklerose hat es eine ausschlaggebende Bedeutung (58, 64, 59, 60, 61), inwieweit es jedoch an der Entwicklung der menschlichen Arteriosklerose ursächlich beteiligt ist, konnte bisher noch nicht restlos geklärt werden. Teilweise wird seine Bedeutung bestritten (65).

Therapieversuche, die sich gegen eine derartige polyätiologische Krankheit wie die Arterio-Atherosklerose richten, müssen zwangsläufig problematisch sein. Eine zielgerechte Therapie ist ausserdem auch nur dann möglich, wenn von einer Krankheit die Ursache restlos geklärt ist. Bei der Arterio-Atherosklerose ist dieses bis heute noch nicht der Fall. Trotzdem sind die Therapieversuche, die bis heute unternommen worden sind, sehr zahlreich.

Es lag nahe, zunächst eine therapeutische Beeinflussung der Arterio-Atherosklerose in der Beschränkung der Fettzufuhr zu suchen. Gerade bei Menschen mit jugendlichem und mittlerem Lebensalter waren krankhafte Lipoid- und Lipoproteinspektren oft mit Atherosklerose verbunden. (4+); Diese Formen der Angiopathien sind nach Meinung vieler Autoren (1) vom alterns- und schicksalsmässigen Umbau der Gefässe abzugrenzen. Treffen klinischer Verdacht mit pathologischen Lipoidspektren zusammen -nach SCHETTLER (1) unterliegt die Höhe des Plasmacholesterins Nahrungseinflüssen- so sollte der therapeutische Ansatz in der Regulierung des Lipoidspektrums liegen. MALMROS und WIGAND (2) versuchten den erhöhten Cholesterinspiegel mit einer an vegetabilischem Fett reichen Diät zu beeinflussen. Sie beobachteten einen Abfall des Cholesterins, welches nach Tausch des vegetabilischen Fettes mit MilCHFett (animalisches Fett) wieder anstieg.

Im Tierversuch hatten HORLICK und KATZ (3) mit diätetischen Massnahmen Erfolg. Sie fütterten eine grosse Gruppe von Hühnchen 10 Wochen mit einem Futter, dem 2 % Cholesterin und 20 % Baumwollöl beigemischt waren. Eine Untergruppe dieser Hühnchen wurde nach 10 Wochen getötet, da sie als Kontrolltiere verwendet werden sollten. Eine zweite Untergruppe bekam weitere 14 Wochen das mit Cholesterin und Baumwollöl angereicherte Futter in der beschriebenen Zusammensetzung. Zwei andere Untergruppen der Hühnchen bekamen in diesen weiteren 14 Wochen kein Cholesterin-Baumwollöl-haltiges Futter mehr, sondern regulares, fettfreies Futter. Das Ergebnis des Versuches sah folgendermassen aus: Alle Tiere, die nur mit Cholesterin- Baumwollöl-haltigem Futter ernährt worden waren, zeigten eine Lipoidose und Atheromatose der Gefässe, die umso deutlicher ausgeprägt war, je länger die Fütterung gedauert hatte. Die Tiere der letzten Untergruppe, die in den letzten 14 Wochen fettfreies Futter bekommen hatten, besaßen Aorten, die wohl weiss und verdickt an einigen Stellen waren, jedoch kamen Atherome

nur in ganz seltenen Fällen vor. Bei manchen Tieren war in einer schweren Fibrosis das Endprodukt ehemals schwerer atheromatöser Abszesse zu sehen. Calcifikation bewies jedoch, dass die Reparationsmöglichkeiten begrenzt sind.

ANITSCHKOW (4+) studierte an 3 bis 4 Monaten mit Cholesterin gefütterten Kaninchen, wie sich die atherosklerotischen Gefässe verändern, wenn die Nahrung nach 4 Monaten fortan cholesterinfrei gegeben wird. Er will ein schrittweises Verlieren der Lipide in den Plaques beobachtet haben. Nach Meinung von ANITSCHKOW nimmt der Prozess bis aus einem grossen, lipoidreichen Plaque ein fibröses Gewebe geworden ist, etwa 3 bis 4 Jahre beim Kaninchen in Anspruch.

Beim Hühnchen geht es viel schneller (5), etwa 3 bis 4 Monate.

Heparin besitzt einige Eigenschaften, die es in hervorragender Weise zur Behandlung der Arterio-Atherosklerose geeignet machen.

- 1.) Es wirkt *in vivo* lipämieklärend (6).
- 2.) Es wirkt gerinnungshemmend.
- 3.) Es soll blutdrucksenkend (8, 7) wirksam sein.

HAHN (6) fand nach intravenöser Injektion von Heparin bei Hunden, dass die Lipämie sofort verschwand. Dieses Phänomen soll daher rühren, dass Heparin die Globulin-Lipoidbindungen auseinanderreißt. Dabei werden die vorher gebundenen Lipoide frei und ein Heparin-Proteinkomplex gebildet. (9, 10). LYON (44) studierte diesen Effekt unter Benutzung der Ultrazentrifuge. Er fand, dass bei Kaninchen wie beim Menschen parenteral zugeführtes Heparin die Lipoproteine der hohen S_f -Klassen in solche der folgenden niederen Klassen verwandelt.

"Diese Reduktion in den S_f 20-100 und S_f 10-20 Lipoproteinen kann für einige Stunden bis Tage aufrechterhalten werden bei Mensch und Kaninchen, was von der Art der Heparininjektion abhängt. Die Veränderungen im Lipoproteinspiegel (level), die durch Heparin beim Kaninchen herbeigeführt werden, sind günstig; die Kaninchen, welche in Abständen (intermittent) Heparininjektionen während der Cholesterinfütterung bekamen, zeigten deutliche Verhinderung der Atherosklerosenentwicklung."

Ergänzend zu der Beobachtung von Hahn, dass Heparin *in vivo* die Lipämie klärt, fand ANDERSON (12), dass das Plasma Heparin-injizierter Tiere das lipämisch getrübbte Serum anderer Tiere *in vitro* klärt.

Aus der Tatsache, dass Heparin nur *in vivo* lipämisches Plasma zu klären vermag, *in vitro* aber erst dann eine "clearing activity" entfaltet, wenn es den Kreislauf eines anderen Tieres passiert hat, schloss man, es müsse ein Plasmfaktor, der auf die Heparininjektion hin erst gebildet wird, bei der Klärung mitwirken. Dieser Faktor wird "heparin clearing factor" genannt. SCHETTLER sagt (65) über die Bedeutung des Heparin-clearing factor "er spielt im angelsächsischen Schrifttum eine Rolle als therapeutisches Prinzip der allgemeinen Atherosklerose, besonders aber der Coronaratherosklerose."

Der Heparin-clearingfactor, dessen Entstehungsort noch weitgehend unbekannt ist, dem man teilweise Fermentnatur zuschreibt (69, 17) soll aus Herz- und Lungengewebe der Ratte gewonnen worden sein (65).

Neben der gerinnungshemmenden Wirkung bei Coronarthrombose, soll dem Heparin eine Bedeutung für die Verhinderung der die Coronarverschlüsse meist bedingenden Coronarwandatherome zukommen. Die dazu benötigten Dosen liegen weit unter den gerinnungswirksamen. Diese Heparinwirkung betrifft weniger die quantitativen Verhältnisse der Serumfette als ihren physikalischen Zustand."

Heparin besitzt neben seiner Funktion als Bestandteil des clearing factor's, auch eine blutdrucksenkende Eigenschaft (8, 7), die weder mit der anticoagulierenden noch mit der lipoidvermindernden zu tun haben soll (14, 15). KEESER (20) sieht die therapeutische Brauchbarkeit des Heparins und der Anticoagulantien hauptsächlich in ihrer antithrombotischen Wirksamkeit; er berücksichtigt weniger die S_f -Klassen reduzierende Aktivität des Heparins (11).

Die Verwendung von Anticoagulationen in der Therapie beruht hauptsächlich auf einer starken Betonung der Thrombosen als pathogener Faktor der Arteriosklerose und ganz speziell der Coronarsklerose, wie sie von einigen Autoren geübt wird (18, 19, 21).

DUGUID (18) schreibt z.B. in einer 1957 erschienenen Veröffentlichung "Wenn wir unter Atherosklerose jenen Zustand verstehen, in dem sich eine Verengung der Arterien und eine Schädigung des Kreislaufs entwickeln, so ist es nicht gerechtfertigt anzunehmen, dass die Ursache in den Störungen des Fettstoffwechsels liege, Der Vorgang der die Verengung verursacht, ist nicht in der Veränderung des Fettstoffwechsels zu suchen, sondern in der Thrombose. Wenn sich in einer Arterie ein Wandthrombus bildet, so wird er organisiert und in eine fibröse Verdickung der Intima umgewandelt und während einer gewissen Zeit zumindest verengt er das Gefäßlumen. Histologisch nachweisbares Fett in der Arterie ist eher die Folge als die Ursache der Thrombose."

Die Behandlung mit Anticoagulantien wird heute schon allgemein in der Therapie angewandt. SONNENBERG (22) von der Behandlung des menschlichen Myokardinfarktes mit Thrombocid (i.v.). Beim frischen Myokardinfarkt beginnt die Behandlung mit intravenösen Thrombocidinjektionen mit dem Ziel eine Verzögerung der Blutgerinnungszeit zu erreichen. Falls am zweiten Tag der erstrebte Prothrombinspiegel erreicht ist, wird Thrombocid abgesetzt und Dicumarol gegeben. HUEBER, MAYER und TÖLK behandeln den Myokardinfarkt mit Cumarinderivaten wie Dicumarol,

später Tromexan und Marcoumar (23). zur Überbrückung der Wirkungs-
latenz der Cumarine im Anfang Heparin. CLÖSGES und NORPOTH (24)
verwendeten bei 102 Patienten zur Behandlung der Herz- und Kreislauf-
erkrankungen des Oxycumarinderivat Sintrom (Geigy). Atherosklerotische
Durchblutungsstörungen eines 74 jährigen Patienten gingen in wenigen
Tagen zurück.

Offenbar wirkt Dicumarol ganz einseitig nur therapeutisch hinsichtlich
seiner antithrombotischen Aktivität. Nach einem Versuch von DEDICHEN
und CLOSS (25) konnte das Total-Cholesterin vermindert werden, ande-
rerseits konnte GOFMAN (28) bei Ultrazentrifugentstudien keinen Einfluss
von Dicumarol auf die Plasma-S_f-Werte beobachten.

Für die Verwendung von Thrombocid spricht auch MEYER (26), der be-
sonders die indirekte proteolytische Wirksamkeit auf eventuell vorhan-
dene schleichende Thromben betont.

STUDER und Mitarbeiter (27) haben in letzter Zeit ein neues Heparinoid
im Tierversuch erprobt und berichten über günstige Ergebnisse. Sie ver-
wendeten N-Formyl-chitosan-polyschwefelsäure-ester, ein neues, partial
synthetisches Heparinoid. Sie spritzten es Hunden intravenös und betonten
seine gute Verträglichkeit, die sonst bei Heparinoiden fehlt. Die Folgen
der Heparinoidmedikation zeigen sich nach STUDER in einem typischen
Vergiftungsbild: Abmagerung, schwerste Durchfälle, Exitus (27).

Herz- und Muskelextrakte, die durch ihren Reichtum an Adenyl-
verbindungen gekennzeichnet sind, sollen in therapeutischer Hinsicht
"gefäßwirksamer" als Heparin sein. SIEDECK und HAMMERL (14) wen-
deten einen totalen Herzextrakt Recosen klinisch und experimentell er-
folgreich an. Recosen bewirkt eine gesteigerte Coronardurchblutung,
die Muskel- und Hautdurchblutung nimmt zu, auf den Herzstoffwechsel
übt es insofern einen Effekt aus, als es den Sauerstoffverbrauch des Her-
zens herabsetzt. Ausserdem schreiben ihm die Autoren auf Grund eigener
Beobachtungen einen blutcholesterinsenkenden Einfluss zu.

Vitamine. Ausgehend von der Annahme, die primären Ursachen der Atherombildung lägen in Störungen des Eigenstoffwechsels der Gefäßwand begründet, unternahmen WEITZEL und Mitarbeiter (29, 30) therapeutische Versuche mit Stoffen, die eine hohe Grenzflächenaktivität besitzen. "Da nun die Intima der Blutgefäße als eine hydratisierte Grenzfläche an der Phasengrenze fest/ flüssig anzusehen ist und die fettlöslichen Vitamine assoziiert an die Serumproteine der Intima fortlaufend angeboten werden, ist damit zu rechnen, dass Wirkstoffe dieser Art als mononukleare Filme an die Intima angelagert werden und dann in den Stoffwechsel der Gefäßwand eingehen." Auf Grund dieser Überlegungen wurden Vitamin A, Vitamin E und Vitamin K₁ experimentell in ihrer Wirkung auf die atheromatöse Verfettung und hinsichtlich einer eventuellen antiatherosklerotischen Wirksamkeit geprüft.

Als Versuchstiere verwendeten sie etwa 4jährige Hennen, die eine spontane Atheromatose aufwiesen. Die Hennen erhielten 75-100 Tage lang bei gewöhnlichem Grundfutter hohe Dosen der Vitamine K₁, A und E oral. Vitamin K₁ hatte keinen Einfluss auf die atherosklerotischen Veränderungen, Vitamin E zeigte nur bei sehr hoher Dosierung einen geringen antiatherosklerotischen Effekt. Vitamin A rief -makroskopisch erkennbar- einen deutlichen Rückgang des atheromatösen Befalls hervor, den die fettchemische Aufarbeitung der Aorten bestätigte. Kombinierte Verabreichung von Vitamin A und E erwies sich als noch beträchtlich wirksamer gegenüber der alleinigen Verabreichung von Vitamin A.

Die Verwendung von Substanzen mit lipotropem Effekt in der Therapie der Arterio- Atherosklerose beruht auf der Fähigkeit dieser Substanzen den Fettgehalt der Leber zu vermindern (31). Es lag nahe zu prüfen, ob sich dieser lipotrope Effekt auch an den atherosklerotischen Aorten zeigen würde.

WOLF und KIRNBERGER (32) prüften auf Grund der Feststellungen von KRITCHEVSKY (33), die sich auf eine Abnahme des Serumcholesterins sowie auf eine geringe, nicht signifikante Verhinderung atheromatöser Veränderungen an der Aorta cholesterin- gefütterter Kaninchen bezogen, den Effekt von Natrium-phenyl-äthyl-azetat, Phenyl-äthylazetamid und 1-Histidin. Den ausgeprägtesten Effekt zeigte das 1-Histidin, der lipotrope Effekt der beiden anderen Substanzen war schwach und höchstens gegen die geschädigten Kontrollen (Ratten) significant. WEITZEL (34) sah im Hennenarterioskleroseversuch unter Gaben von Natrium-phenyl-äthyl-azetat eine Abnahme der Plaques an der Gefäßwand. FAVARGER, PROD'HOM und ROTH (35) sahen bei Mäusen Cholesterin und Fettsäuren, die mit ^{14}C -1-Azetat markiert waren, schneller aus der Leber verschwinden bei oraler Zufuhr von Natriumsalzen der Phenyl-methyl-essigsäure oder Phenyl-äthyl-propionsäure. Danach beschleunigen diese disubstituierten Säuren das Verschwinden- wie die Autoren behaupten auch die Synthese- des Cholesterins.

WEITZEL (31) untersuchte an alten Hühnern mit spontaner Atherosklerose den lipotropen Effekt von Cholin, Methionin und Inosit. Gaben von jeweils 0,5 bis 1 % bei der Kost verminderten den Fettgehalt der Leber, dagegen zeigten die Aorten weder makroskopisch noch fettchemisch eine Verringerung der Lipoideinlagerungen. Methionin hatte sogar einen proatherosklerotischen Effekt, in Form von bindegewebsschwieligen Veränderungen und einer Erhöhung des Aortencholesterins. Cholin zeigte einen gewissen Effekt, es liess zwar die Lipoide unbeeinflusst, veranlasste aber die Rückbildung der vermehrten Grundsubstanz- und Kollagenanteile der atherosklerotischen Aorta.

ALTSCHUL (36) berichtet über die Anwendung der Nikotinsäure als Prophylaktikum und Therapeutikum im Tierversuch. Beim Menschen ruft die Nikotinsäure in hohen Dosen eine Senkung des Serumcholesterins hervor. Bei Kaninchen, die 3 Monate mit Cholesterin gefüttert worden waren und gleichzeitig Nikotinsäure bekamen, sah er bei einer überwiegenden Zahl das Serumcholesterin gesenkt und "in den meisten Fällen die Entwicklung der experimentellen Atherosklerose gehemmt oder völlig verhindert".

Venostasin verhinderte bei cholesterin-gefütterten Tieren angeblich die Gefäßschäden, bei manchen waren sie nur vermindert (37). SCHIRMERT und SCHWARZ (37) beobachteten bei 27 Kranken mit fortgeschrittener Atherosklerose und meist vermehrtem Cholesteringehalt im Serum nach intravenöser Verabfolgung von Venostasin eine Senkung des Cholesterinspiegels. HAIBACH (38, 39) behandelte Cerebralsklerotiker mit Venostasin und berichtet von Erfolgen, zumindest soweit sie die klinischen Erscheinungen betreffen. Er führt die Erfolge bei der Therapie der Cerebralsklerose nicht auf die Senkung des Blutcholesterins (37) zurück anfänglich hatte er das angenommen- sondern auf eine Herabsetzung der Zellwandpermeabilität.

Die Verwendung von Metallsalzen der Äthylen-diamintetraessigsäure (E D T A) hat sich bei coronaren Erkrankungen als therapeutisch wertvoll erwiesen (40). Die Ergebnisse und Beobachtungen vorausgegangener Tierversuche (41, 42), in denen festgestellt worden war, dass EDTA Lebercholesterose bei Kaninchen verhindert und den Blutdruck bei experimentellem Nierenhochdruck senkt, ermutigten zu seiner (EDTA) Verwendung in der Therapie der menschlichen Atherosklerose.

Die antiatherosklerotische Aktivität des EDTA wird in seiner Fähigkeit Metallionen zu binden gesehen (42, 40). Es wurde beobachtet, dass eine Parallelität zwischen Ca-, Mg- und Cholesterinwerten in Aorta und Leber vorkommt. Möglicherweise ist eine Deposition von Calcium und Magnesium in den Geweben für die Infiltration von Cholesterin wesentlich. Die erwähnte Fähigkeit Metallionen zu binden, befähigt das EDTA die Deposition von Calcium und Magnesium in den Geweben zu stören, demzufolge auch die des Cholesterins.

Hydralazin (1-hydrazino-phtalazin) ist auch eines von diesen chemisch unähnlichen Verbindungen, die Metallionen binden. Es wurde von PERRY und SCHRÖDER (43) ebenso wie EDTA beim Menschen angewandt. Sie beobachteten Abfall des Cholesterinspiegels und des Blutdrucks.

Durch Gallensäuren werden Neutralfette, Fettsäuren und Cholesterin in stabiler Lösung gehalten und in wasserlösliche Verbindungen übergeführt. Es lag nahe diese Eigenschaft auszunutzen, um eine Gefäßlipoidose zu verhindern (44). Ausserdem bringt Desoxycholsäure Cholesterin in verstärkter Masse zur Ausscheidung (45, 49). Kaninchen, denen desoxycholsaures Natrium (Handelspräparat Decholin) verabfolgt worden war (49, 45), zeigten bei oraler Applikation keine Verhinderung der experimentellen Atherosklerose. Bei intravenösen Gaben dagegen war höchstens am Rande der Aneurysmata eine geringfügige Lipoidose zu sehen.

Von Magnesium ist bekannt, dass es verschiedene Wirksamkeit im Blute entfaltet.

- Es wirkt:
1. thrombolytisch (50)
 2. fibrinolytisch (51)
 3. hämolytisch (52)
 4. blutgerinnungshindernd (Maltaner)
 5. stabilisierend auf das Blut
 6. cholesterinolytisch (hemmt die Bildung von schwer löslichen und daher leicht ausfallenden Cholesterinestern (44))

Indem es die Faktoren, die für die Arteriogenese von Bedeutung sind antagonistisch beeinflusst, kommt Magnesium als Therapeutikum bzw. Prophylaktikum in Frage.

LEUPOLD berichtet über die Verwendung von Lipostabil welches ungesättigte Fettsäuren, Phosphorlipide und oberflächenaktive Substanzen enthält (54). Es soll cholesterinsenkende Wirkung besitzen. Seine therapeutische Brauchbarkeit wird auch von SCHETTLER bestätigt (55).

Etwas ganz Neues auf dem Gebiete der Therapie stellt die intraarterielle Sauerstoffinsufflation dar, wie sie zur Behandlung arteriosklerotisch bedingter Durchblutungsstörungen von THORBAN und SCHÖNBACH (56) verwendet wird.

Besserungserfolge werden auf die langanhaltende reaktive Hyperämie und die Anreicherung der Gewebe mit Sauerstoff zurückgeführt. Im übrigen besteht bei ihrer Anwendung jedoch stets die Gefahr einer tödlichen Gasembolie. Das Verfahren ist noch in der Entwicklung.

Beschreibung der Versuche.

A.) Versuchstiere:

Für unsere Versuche wurden in Einzelställen gehaltene Kaninchen, im Alter von 6 Monaten bis zu 8 Monaten verwendet. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 5,0 kg und 2,0 kg. Es konnte bei der Auswahl der Tiere nicht streng auf zahlenmässig gleiche Beteiligung von Männchen und Weibchen gesehen werden. Schwierigkeiten bei der Beschaffung der Tiere waren die Ursache dafür. Ebenso gelang es nur für Versuch III Geschwistertiere zu beschaffen. Aus einem Wurf stammten auch die Tiere 6d, 7d, 8d im Versuch IV.

Jeder Versuch lief 50 Tage (Ausnahme Versuch IV u. Vers. V). Während dieser Zeit wurde jedes Tier täglich gefüttert und bekam ebenfalls täglich eine intravenöse Injektion der Versuchspräparate. Injiziert wurde in die Ohrvene, nach vorherigem Abrasieren der Haare. Das Spritzenmaterial war ausgekocht. Um die Unruhe der Tiere bei der Injektion zu vermindern, wurden sie in einen schmalen Holzkasten gesetzt. Der Kastenendeckel hatte eine gerade ausreichende Aussparung für Kopf und Hals sodass die Tiere bei geschlossenem Deckel keine Bewegungsfreiheit mehr hatten und die Injektion mit der nötigen Sorgfalt ausgeführt werden konnte. Möglicherweise sind durch den Kasten einmal Verletzungen der Wirbelsäure (Rückenmark) vorgekommen. Jedenfalls wäre dies eine denkbare Erklärung für mehrmals vorgekommene Lähmungserscheinungen, dass diese Erklärung jedoch letztlich nicht zutraf, wird bei der Beschreibung und Auswertung der einzelnen Versuchsgruppen gezeigt werden.

Als Futter wurde allen Tieren (mit Ausnahme von Versuch V) eine Diät gereicht. Es wurden 0,8 g Cholesterinpulver in 5 ccm reinem Olivenöl gelöst und diese Lösung mit ca. 100 g bis 150 g Hafer vermischt. Dazu bekamen die Tiere Heu mit Rüben oder mit Kohlrabi. Diese Grunddiät wurde in den meisten Fällen gerne verzehrt. Für den Fall, dass einmal Reste des Fressens übrig blieben, konnte man durch Weglassen von Heu und Rüben das Tier zwingen Rest und neue Tagesration an Diät miteinander zu verzehren. Es ist zu bemerken, dass die Tiere Heu und Rüben der Cholesterin-Öl-Haferdiät vorzogen.

B.) Zur Injektion verwendete Präparate:

1.) ADRENALIN; (Suprarenin in Ampullen zu 1 ccm Farbwerke Hoechst). Die Suprareninlösung wurde täglich bereitet. 1 ccm Suprarenin (1 mg) wurde mit steriler physiologischer NaCl-Lösung verdünnt. Jeder ccm dieser Lösung enthielt dann 1/7 mg (0,15 mg) Suprarenin. Diese Dosis wurde jedem Tier (Ausnahme Versuch V) täglich injiziert. Um einen Kollaps zu vermeiden, wurden die ersten 3 bis 4 Tage nur die Hälfte der Normaldosis, also nur 1/14 mg Suprarenin gegeben. Langsame Injektion förderte die Verträglichkeit.

2.) α -HEPARINABBAUPRODUKT, Op. 1803, Entwicklungspräparat von Dr. Marx. Das Präparat wurde von den Farbwerken Hoechst folgendermassen hergestellt: 5 g Heparin (130 Einheiten im mg) wurden zu 5 Lt. n/10 HCl gelöst, auf dem Dampfbad unter Rühren 30 Min. auf 80 Grad erwärmt und anschliessend in Eiswasser rasch abgekühlt. Dann wurde vorsichtig mit 20 % Natronlauge neutralisiert. Die Lösung wurde im Vakuum auf 600 ccm eingeengt, eingefroren und im Hochvakuum getrocknet. Trockensubstanz: 34,82 g. Dieses Präparat hat gerinnungsphysiologisch 1/5 der Wirksamkeit des Ausgangsheparins

Pulverisiertes α -Heparinabbauprodukt Op. 1803, gelangte in folgender Dosierung zur Anwendung: 20 mg des Präparates wurden pro kg Körpergewicht des Tieres gegeben. Die berechnete Gesamtmenge wurde in 2 ccm steriler physiologischer NaCl-Lösung zur täglichen Injektion gelöst.

3.) VASELASTINA, ein Präparat (Handelspräparat) von Polypharm Soestdijk/Holland.

Es lag in Ampullen von 2 ccm vor, die nach Angaben der Hersteller enthalten sollen:

Fermente des Fett- und Lipoidmetabolismus	30 mg
Fermente des Aminosäurekatabolismus	20 mg
Fermente des Tyrosinasekomplexes	20 mg
Stabilisierendes Solvens	ad 2 ccm

Dosierung des Präparates: 0,1 ccm Vaselastina pro kg Körpergewicht, täglich. Die berechnete Tagesdosis für jedes einzelne Tier wurde in 2 ccm steriler phys. NaCl-Lösung gelöst und täglich injiziert.

4.) POLYÄTHENSULFURSAURES NATRIUM (= P.S.N.)

Ein synthetisches Anticoagulans vom Typ eines Heparinoids und der Anticoagulansaktivität von Thrombocid und Dextransulfat. Das pulverisierte Präparat wurde in folgender Dosierung angewandt: 10 mg P.S.N. pro kg Körpergewicht. Die berechnete Einzeldosis wurde dann in 2 ccm steriler phys. NaCl-Lösung gelöst und täglich i.v. injiziert. Die Lösung wurde nicht jeden Tag frisch hergestellt, sondern oft für 4 bis 5 Tage vorbereitet und im Eisschrank aufbewahrt.

5.) CHONDROITINSULFAT; Entwicklungspräparat, ein pulverisiertes Präparat, das in folgender Dosierung angewandt wurde:

10 mg Chondroitinsulfat pro kg Körpergewicht. Die berechnete Einzeldosis wurde in 2 ccm steriler phys. NaCl-Lösung gelöst und täglich i.V. injiziert.

Getötet wurden die Tiere von Versuch I, II, III, IV, nach 50 tägiger Versuchsdauer, die von Versuch V nach 4wöchiger Versuchsdauer. Die Tiere von IV und V wurden durch Anstechen der Carotis mit nachfolgendem Verbluten getötet, um die Lungenblutungen zu vermeiden, die bei den, durch Nackenschlag getöteten Tieren von I, II und III aufgetreten waren.

C. Methode zur Beurteilung der Versuchsergebnisse.

Die Sektion erfolgte bei allen Tieren sofort nach Eintritt des Todes. Die Auslösung der einzelnen Organe verlief, nachdem das Tier durch einen Medianschnitt geöffnet worden war, folgendermassen:

Leber, Nieren, Nebennieren, Milz, Lunge, Herzmuskel, Aorta, Leber und Nebennieren wurden gewogen.

Von der Aorta wurde, nachdem sie möglichst in ihrer ganzen Länge (Arcus aortae bis zur Abgangsstelle der Arteriae ilicae) herauspräpariert worden war, vorsichtig Fett und anhaftende Bindegewebsteilchen gelöst (mit scharfem Messerchen durch Schaben). Das gründlich gewaschene und gesäuberte Gefäss wurde über den Boden einer Petryschale gezogen, wo es bald etwas antrocknete. Auf diese Weise waren Plaques in der Gefässwand gut sichtbar, wenn man die Schale gegen das Licht hielt. Oft genügte es aber auch schon das Gefäss einfach gegen das Licht zu halten, um die Veränderungen zu erkennen. Die pathologischen Veränderungen des Gefässes wurden in einer Beschreibung festgehalten, und der makroskopischen Versuchsauswertung zu Grunde gelegt.

Am Ende der Sektion wurde von der Aorta und den oben genannten Organen ein Stückchen zur histologischen Untersuchung gegeben. Allein die Aorta wurde in Formalin aufbewahrt.

Die histologische Untersuchung stellte einen weiteren Faktor in der Auswertung der Versuchsergebnisse dar. Die makroskopischen Befunde konnten hierdurch überprüft werden, denn letztlich entschied das histologische Bild, ob in einem Gewebe pathologische Veränderungen vorhanden waren oder nicht.

Weiterhin wurden als Möglichkeit zur Auswertung Serumkontrollen vorgenommen. Jedes Tier hatte einmal, manchmal zweimal während der Dauer eines Versuches Citratblut zu liefern.

Und zwar: A.) 2 ccm Citratblut kurz vor der Injektion

B.) 2 ccm Citratblut 1 1/2 Stunden nach der Injektion.

Das Blut wurde dann zentrifugiert. Bei den Versuchen IV und V 20 Min., bei den Versuchen I, II, III, 10 Min. lang. Ein Vergleichen des Serums A.) mit Serum B.) eines jeden Tieres ergab ein Urteil über "clearing activity" des angewandten Präparates. Bei der Einzelbeschreibung der Versuchstiere ist unter "Blutbefund" immer das Ergebnis der Kontrolle B.) gemeint, also post Inj.

Bedeutung der Zeichen (in den folgenden Übersichten) für Blutbefund.

-	=	Plasma klar
(+) -	=	Plasmafärbung etwa wie "staubige Luft", schwankt zwischen klar und trüb.
+ $\frac{5}{1}$	=	Plasma getrübt, doch durchscheinend, wenn man es gegen das Licht hält.
+ + +	=	trüb, milchig
+ + + +	=	milchig-weiss getrübt, nicht durchscheinend, wenn man es gegen das Licht hält.

Kontrolltiere.

Grundsätzlich erhielten sämtliche Kontrolltiere die Grunddiät von 0,8 g Cholesterinpulver, gelöst in 5 ccm reinem Olivenöl mit 100 bis 150 g Hafer vermischt. Im Winter Heu und Rüben, im Sommer Heu und Kohlrabi ad libitum dazu. Injiziert wurde jedem Tier täglich:

1/7 mg Suprarenin, gelöst in steriler phys. NaCl-Lösung auf 1 ccm.

Dazu wurden noch 2 ccm sterile phys. NaCl-Lösung injiziert um eine Einheit (3ccm) gegenüber den anderen Versuchstieren zu erreichen. Alle anderen Tiere (P.S.N. ; Heparin; Vaselastina;) bekamen nämlich täglich eine Flüssigkeitsmenge von 3 ccm injiziert.

Durch Kombination von Suprarenin i.v. mit Cholesterinfütterung hofften wir Veränderungen zu erzeugen, die durch Überlagerung von Lipidose mit Medianekrosen charakterisiert sind. Dieser Typ der Gefäßwandveränderung kommt dem pathologischen Bild der menschlichen Arteriosklerose nahe.

Von den Kontrolltieren wurden bei der Autopsie Mediaveränderungen mit Nekrosen (Adrenalineffekt), weiterhin Verkalkungen und aneurysmatische Wandveränderungen erwartet. Weiterhin war auf die Cholesterin-Öl-Gaben mit Atheromatose der Aorta und einer Verfettung der Leber zu rechnen.

Wie sahen nun die Ergebnisse bei den 9 Kontrolltieren im Einzelnen aus?

Tier	Media veränderungen	Intima lipoidose	Leber	Leber gewicht	Blutbefund (Lipämiegrad)
5a	starke Nehr.	sehr stark	fett	200 g	++ ++
6a	sehr starke Nekrosen	mittlere	fett	160 g	++ ++
5b	sehr starke Nekrosen	sehr stark	fett	170 g	-
6b	-	-	-	-	-
4c	extrem starke Nehr.	makroskop. nicht er- kennbar	fett	170 g	geronnen
5c	keine	gering	fett	200 g	+++
2d	keine	stark	fett	130 g	+++
3d	keine	stark beetartig	fett	120 g	++++
4d	gering	stark	fett	110 g	++++

Auffallend war bei den Kontrolltieren die gute körperliche Verfassung. Es bestand gute Fresslust und es kam zu teilweise grossen Gewichtszunahmen (0,6 kg, 0,8 kg, 1 kg, 0,5 kg, 0,7 kg, 0,8 kg). Gewichtsverluste kamen in zwei Fällen vor (- 0,3 kg bei 6a; - 0,3 kg bei 5b). Unter den Kontrolltieren kam ein Todesfall vor. Todesursache: eitrige Bronchitis.

Auf obiger Tabelle wird in grossen Zügen deutlich, wie sich die kombinierten Suprarenin- und Cholesteringaben innerhalb der experimentellen Athero- Arteriosklerose ausgewirkt haben. Eine Lipoidose ist makroskopisch und mikroskopisch in allen Fällen nachgewiesen worden. Sie stellte sich meist in der Form von scharf begrenzten, teils streifigen, teils rundlichen Plaques vor. Mikroskopisch waren breite Intimapolster mit Fetteinlagerungen in der Grundsubstanz und Makrophagen zu sehen, die elastischen Fasern der Media waren an einigen Stellen durch Fett auseinander gedrängt. Der Erfolg der aussergewöhnlichen Fettbelastung des Organismus war ferner in der starken makroskopischen Verfettung der Leber und der leichteren (nur mikroskopisch deutlich feststellbaren) Verfettung von Niere und Nebenniere zu sehen. Die Verfettung des Herz-

muskels war in vielen Fällen nicht nur mikroskopisch, sondern auch makroskopisch **erkennbar**. Der Adrenalineffekt in Form von Nekrosen und Aneurysmen zeigte sich in fünf von acht Fällen. Mikroskopisch waren sogar Kalkeinlagerungen festzustellen. Die Aorta eines der Tiere war in ihrer ganzen Fläche in extremen Masse durch völligen Elastizitätsverlust, Vermehrung des Umfanges (Erweiterung) auf etwa das 3 bis 4-fache verändert. Nekrose reihte sich an Nekrose, das Gefäss bildete gleichsam ein einziges, grosses Aneurysma.

Besonderheiten wiesen folgende Tiere auf:

5b-multiple Schwielenbildung; 2d-makroskopisch sichtbarer weisser Infarkt, bohngross (mikroskopisch definiert als Schwielenbildung); 3d-Septuminfarkt.

Kontrolltier 5a (Versuch I)

1 1/2 Jahre altes Männchen, Gewicht 5,3 kg +)

Versuchsverlauf: o.B.; Gewichtszunahme 0,6 kg; Diät: 0,8 g Cholesterin in 5 ccm reinem Olivenöl; Versuchsdauer: 50 Tage.

Blutbefund: Sehr starke Lipämie, Farbe des Plasmas: milchig, nicht lichtdurchlässig, nicht durchscheinend.

Sektionsbefund makroskopisch:

Leber: morsch, weisslich-gelb, Konsistenz weich.

Aorta: starke Nekrosen, aneurysmatisch, sehr starke Lipoidose, plaqueartig, scharf begrenzt.

Milz: o.B.

Niere: o.B.

Nebenniere: erscheint etwas vergrössert.

Gallenblase: erscheint stark verfettet, Farbstoff eitergelb, flüssig.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Diffuse feintropfige Verfettung mässigen Grades, vor allem Fett in den Kapillaren und Gefässen. Parenchymzellprotoplasma hell, körnelig erscheinend.

Niere: Geringe feinkörnige Fettablagerungen in den Glomerulusendothelien. Fett in einigen Gefässen. Einige Tubulusbezirke kleinzystisch erweitert. In den Lumina hier stellenweise schollige und zylindrische Eiweissgerinnsel.

+) Gewicht- an dieser Stelle immer: Endgewicht nach 50 Tagen Versuchsdauer.

- Lunge: Interstitielle Rundzell- und Leukocyteninfiltrate. Hier auch geringe Ablagerungen gelbbraunen Pigments.
- Herzmuskel: Bezirksweise geringe, feintropfige Fetteinlagerungen.
- Milz: o.B.
- Gefäßquerschnitte: Medianekrosen mit beginnender Kalkeinlagerung, Lipoidose der Intima wie bei Tier 4a und 1a. Ebenso Metachromasie.

Kontrolltier 6a (Versuch I)

1 1/2 Jahre altes Männchen, Gewicht 4,5 kg

Versuchsverlauf: Gewichtsverlust 0,3 kg; Diät: wie üblich; Versuchsdauer 50 Tage.

Blutbefund: Sehr starke Lipämie, Farbe des Plasmas wie bei 5a.

Sektionsbefund makroskopisch:

- Leber: weniger verfettet als bei 5a (bei diesem Tier Gewichtsverlust).
- Niere: o.B.
- Aorta: Medianekrosen stark, Lipoidose der Intima mittleren Grades, scharf begrenzte streifige Verdickungen.
- Milz: o.B.
- Lunge: o.B.
- Herz: ausser geringer äusserer Verfettung, o.B.; Linker Ventrikel vielleicht etwas hypertroph.
- Dünndarm: zeigt Fetteinlagerungen um die und entlang der Gefässe. Sieht aus wie Kalkspritzer.

Organbefund mikroskopisch:

- Leber: Kapilläre Hyperämie. Geringe bis mässige feintropfige Verfettung teils diffus, teils mehr der intermediären Läppchenabschnitte. Stellenweise im Glisson'schen Gewebe kleine Rundzellinfiltrate. Parenchymzellprotoplasma körnig, leer erscheinend.
- Niere: Geringe interstitielle Fettablagerungen zwischen den Kanälchen des Marks. Geringe mitteltropfige Fettablagerungen in vereinzelt Markkanälchen, stellenweise auch in den Lumina Fett.
- Lunge: Dystelektische Bezirke. Stellenweise geringe interstitielle Zellinfiltrate.
- Milz: o.B.
- Herzmuskel: Geringe feintropfige, bezirksweise Verfettung.
- Nebenniere: Lipoidreiche Rinde.

Gefässquerschnitte: Lipoidose der Intima mit Fetteinlagerungen in Grundsubstanz und Fettmakrophagen innerhalb der Polsterbildung. In der Media Nekrosen ohne zellige Reaktion am Rand. Zusammenrücken der elastischen Fasern unter- und oberhalb der spangenförmigen Nekrosen, dadurch Verschmälerung der Wandung. In der Nähe der Nekrosen feintropfige Fetteinlagerung in die Grundsubstanz. Streifenförmige, ziemlich ausgedehnte Metachromasie der Mediagrundsubstanz.

Kontrolltier 5b (Versuch II)

1-jähriges Weibchen, Gewicht 3,7 kg

Versuchsverlauf: o.B.; Gewichtsverlust 0,3 kg; Diät: wie üblich; Versuchsdauer: 50 Tage;

Blutbefund: stark lipämisches Plasma;

Sektionsbefund makroskopisch:

Milz: weissliche Fetteinlagerung

Niere: o.B.

Leber: Fett, gross.

Aorta: Sehr starke Nekrosen, ebenfalls sehr starke Lipoidose

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Fein-mitteltropfige Verfettung stärkeren Grades der zentralen und intermediären Läppchenabschnitte, geringe der peripheren. Rundzellinfiltrate im Glissonschen Gewebe.

Niere: Abschnittsweise interstitielle Verfettung in Rinde und Mark, mittleren Grades. Fetteinlagerungen in die Endothelien der Glomerulusschlingen. Stellenweise in den Tubuli schollige Eiweissgerinnsel.

Nebenniere: Lipoidreiche Rindenschichten.

Lunge: Dystelektasen neben geblähten Bezirken. Stellenweise geringe z.T. auch stärkere interstitielle Zellvermehrung vor allem Eosinophile.

Herzmuskel: Feinfaserige, multiple Schwielenbildung.

Hier stellenweise auch Rundzellinfiltrate.

Milz: Reichlich Eosinophile in der roten Pulpa.

Kontrolltier 6b (Versuch II)

1-jähriges Männchen, Gewicht 3,0 kg;

Versuchsverlauf: Das Tier wurde plötzlich nach 25 Tagen Versuchsdauer tot morgens im Stall vorgefunden. Es war ein schlechter Fresser. Röchelnde Atmung.

Todesursache: Eitrige Bronchitis.

Blutbefund: Stark lipämisches Plasma (nach 16-tägiger Versuchsdauer)

Sektionsbefund makroskopisch:

Lunge: Pleuritis, Lungenverwachsung, Tbc-ähnliche Lunge mit Erguss.
Andere Organe: Leberveränderungen, Ischitis, Veränderungen am Dünndarm.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Feintropfige bis mitteltropfige Verfettung mässigen Grades vor allem zentral. Hier auch ausgedehnte Nekrosen von Parenchymzellen mit nur geringer zelliger leukocytärer Reaktion. Stauungshyperämie, in den Zentren stellenweise Stauungsseen.
Lunge: Eitrige Bronchitis. Bronchopneumonische Zellinfiltrate aus Rundzellen, Leukocyten und auch abgestossenen Alveolarepithelien.

Kontrolltier 4 c (Versuch III)

6 Monate altes Männchen, Gewicht 3,8 kg;

Versuchsverlauf: o.B.; Dauer 50 Tage; Gewichtszunahme 0,8 kg;
Diät: wie üblich.

Blutbefund: - Zitratblut geronnen.

Sektionsbefund makroskopisch:

Aorta (thorakalis): Das ganze Gefässrohr in extremen Masse pathologisch verändert. Völliger Verlust der Elastizität. Nekrose liegt an Nekrose mit flächenhaften Auflagerungen eines Materials das sich holzig anfühlt. Die Lichtung des Gefässes ist zum Vergleich mit den Aorten Ic und II c etwa um den dreifachen Betrag weiter. Die Oberfläche, d.h. die Gefässinnenfläche fühlt sich narbig an. Die Lipoidose ist makroskopisch nur am Arcus aortae zu beobachten. Sonst nicht, da ja das ganze Gefässrohr von Nekrosen bedeckt ist. (abdominalis): die gleichen Veränderungen wie im thorakalen Teil nur in etwas schwächerem Masse.

Leber: Gross, morsch, fett.

Andere Organe: Erscheinen o.B.

Allgemeinzustand des Tieres: sehr gut.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Feintropfige Verfettung einzelner Parenchymzellen und Parenchymzellkomplexe. Vorwiegend zentrale Verfettung geringen Grades.

Niere: Abschnittweise interstitielle Verfettung mässigen Grades in Rinde und Mark. Geringe feintropfige Fetteinlagerungen im Glomernulusendothel. Stellenweise in den Rindentubuli hyaline Zylinder.

Herzmuskel: Geringe, bezirksweise feintropfige Fetteinlagerungen.

Nebenniere: Lipoidreiche Rinde.

Lunge: An einer Stelle in den Alveolen Hämorrhagien.

Milz: Erythrozytenreiche, rote Pulpa.

Gefäss: Ausgedehnte, spangenförmige, an diesem Querschnitt mehrfach durchbrochene Medianekrose. Stellenweise am Band histiocytäre Zellreaktion. Breite, beetartige Lipoidose der Intima, über der Medianekrose hier jedoch stellenweise starke Wandverschmälerung. An einer Stelle, zwischen zwei nekrotischen Abschnitten, auch Verfettung der Mediagrundsubstanz.

Kontrolltier 5c (Versuch III)

6 Monate altes Männchen, Gewicht 4,0 kg;

Versuchsverlauf: o.B.; Dauer 50 Tage; Gewichtszunahme 1 kg,
Diät wie üblich.

Blutbefund: Starke Lipämie

Sektionsbefund makroskopisch:

Aorta (thorakalis): Lipoidose nur ganz schwach ausgeprägt, Nekrosen nicht zu beobachten.

Leber: Sehr gross, morsch, fettreich.

Lunge: o.B.

Milz: o.B.

Niere: o.B.

Nebenniere: o.B.

Allgemeinzustand des Tieres sehr gut.

Organbefund mikroskopisch:

- Leber: Ziemlich diffuse, feintropfige Fettablagerungen geringen Grades, Parenchymzellprotoplasma wabig aufgelockert, leer erscheinend. Geringe Rundzellinfiltrate im Glisson'schen Gewebe.
- Niere: Ziemlich ausgebreitete Ablösung der Epithelien der Marktubuli. Wohl Autolyse.
- Herzmuskel: Stellenweise geringe bis mässige, feintropfige Fetteinlagerungen.
- Skelettmuskel: o.B.
- Lunge: Bezirksweise interstitielle Zellinfiltrate geringen bis mässigen Grades aus Leukocyten und Rundzellen.
- Milz: o.B.
- Gefäss: Geringe beetartige Lipoidose der Intima. Feintropfige Fetteinlagerung in die Grundsubstanz, wenig Makrophagen.

Kontrolltier 2d (Versuch IV)

10 Monate altes Männchen, Gewicht 4,3 kg;

Versuchsverlauf: o.B.; Dauer 50 Tage, Gewichtszunahme 0,5 kg. Diät wie üblich.

Blutbefund: Plasma lipämisch, weisslich getrübt, gerade noch etwas durchscheinend.

Sektionsbefund makroskopisch:

- Allgemeinzustand: Sehr fett, besonders im Mediastinum starke Fettsammlung. Perirenal starke Fettablagerungen. Guter Fresser; starke Gewichtszunahme.
- Aorta: Keine Nekrosen. Thorakalis zeigt beetartige, weissliche Vorwölbungen. Abdominalis zeigt generalisierte Lipoidose, welche sich auf den ganzen Umfang des Gefässes erstreckt. Arcus aortae frei von Lipoidose, lediglich am Abgang der Carotis kleine Beete.
- Leber: Tonfarbig, Verfettung; morsch, gross.
- Herz: Deutlicher, weisser Infarkt, an der rechten, hinteren Herzwand. Bezirk etwa bohngross!! (histol. Präp. davon)
- Niere: o.B.
- Nebenniere: o.B.
- Milz: o.B.
- Lunge: Leichte Blutungen, Aspirationsblutung?

Organbefund mikroskopisch:

- Leber: Diffuse, fein- bis mitteltropfige Verfettung mässigen Grades. Im Glisson'schen Gewebe mässige Rundzellinfiltrate.
- Niere: Bezirksweise in Rinde und Mark mässige interstitielle Verfettung. Feintropfige Fettablagerungen im Glomerulusendothel, geringe Intimapolsterbildung mit Lipoidose in grösseren Gefässen. Ziemlich zahlreiche hyaline Zylinder und schollige Eiweissgerinnsel in den Tubuli der Rinde und des Marks.
- Aorta: Mässig breite Intimapolsterbildung mit Fetteinlagerung in Grundsubstanz und Bildung von Fettmakrophagen.
- Herzmuskel: Fein- bis mitteltropfige bezirksweise Fetteinlagerungen mässigen bis stärkeren Grades. Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes bis zu feiner Schwielenbildung. An zwei Stellen auf den vorliegenden Schnitten herdförmige Rundzellinfiltrate, dazwischen auch einige histiozytäre Zellen.
- Nebenniere: Mässig lipidreiche Zona glomerulosa, Zona fasciculata und reticularis ziemlich lipidreich. In der Fasciculata und Reticularis einige kleine Rundzellinfiltrate, vereinzelt dazwischen Leukozyten.
- Milz: Hämosiderinspeichernde Retikulumzellen in der weissen Pulpa.
- Lunge: Stellenweise interstitielle Zellinfiltrate aus Rundzellen und Leukocyten.

Kontrolltier 3d (Versuch IV)

10 Monate altes Weibchen, Gewicht 4,0 kg;

Versuchsverlauf: o.B.; Dauer 50 Tage; Gewichtszunahme 0,7 kg;
Diät wie üblich;

Blutbefund: Starke Lipämie, Plasma milchig getrübt, jedoch nicht durchscheinend, wenn man das Licht durchfallen lässt.

Sektionsbefund makroskopisch:

Allgemeinzustand: sehr fett, auffallende Fettablagerungen im Mediastinum und am Omentum majum, perirenal viel Fett, Guter Fresser, bedeutende Gewichtszunahme.

Aorta: Keine Nekrosen! Lipoidose stark an den Gefässabgängen, im Arcus aortae. Sonst schwache aber scharf begrenzte Lipoidbee- te über das ganze Gefässrohr verteilt. Gefäss noch sehr elastisch.

- Leber: Venektasien über die ganze Leber verteilt, hauptsächlich an den Bändern der grossen Lappen.
- Herz: Septuminfarkt ! Über der Tricuspidalis am Eingang zum Herz-
ohr deutliche Verkalkung mit 3/4 cm Länge und Breite von
2 bis 3 mm. Heller Septuminfarkt.
- Niere: o.B.
- Nebenniere: o.B.
- Milz: o.B.
- Lunge: o.B. (Aspirationsblutung)
- Organbefund mikroskopisch:
- Leber: Diffuse, fein- bis mitteltropfige Verfettung mässigen Grades, auch in Bindegewebszellen der Glisson'schen Dreiecke stellenweise Fett eingelagert.
- Niere: Bezirksweise interstitielle Verfettung in der Rinde mässigen bis stärkeren Grades. In den Glomerulusendothelien feinstropfige Fetteinlagerungen, z.T. auch in Marktubuli feine Fetttropfchen. In grösseren Gefässen Intimalipoidose. In mehreren Kanälchen des Marks Ablösung des Epithels.
- Aorta: Schmale Intimapolsterbildungen mit Lipoidose.
- Herzmuskel: 2 Schnitte, davon ein Schnitt ohne Besonderheit. In dem anderen Schnitt Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes mit Schwielenbildung und auch entzündlichen Zellinfiltraten aus Rundzellen und Leukocyten. An einer Stelle grösserer Herd mit Wucherungen von histiocytären Zellen, geringen Leukocyten- und Rundzellinfiltraten und Hämorrhagien.
- Lunge: Im Interstitium Rundzell- und Leukozyteninfiltrate, vor allem Eosinophile. An einer subpleural gelegenen Vene Gefässwandschichten verwaschen.
- Intima polsterartig verdickt durch Endothelzell- und Bindegewebswucherungen. In der Wandung und perivascular Rundzell- und Leukocyteninfiltrate.
- Milz: Blut- und Zellreiche rote Pulpa, vor allem Eosinophile.

Kontrolltier 4d (Versuch IV)

10 Monate altes Weibchen, Gewicht 4,6 kg;

Versuchsverlauf: o.B.: Dauer 50 Tage; Gewichtszunahme 0,8 kg;

Diät wie alle.

Blutbefund: Lipämisch, milchig, nicht lichtdurchlässig.

Sektionsbefund makroskopisch:

Allgemeinzustand: sehr fett, im Mediastinum Fettansammlungen,

Omentum majum ebenfalls sehr fettreich, auch perirenal viel Fett; guter Fresser, bedeutende Gewichtszunahme.

Aorta:, Arcus beetartige Lipoidose, Plaques scharf abgegrenzt, sonst im ganzen Gefäss eine weissliche, kreidige Masse eingelagert, nur eine einzige transparente Gefässwandstelle darin. 1 Nekrose etwa in der Hälfte zwischen Thorakalis und Abdominalis.

Leber: Tonfarbig, gelblich, fett; an einer Stelle des grossen Lappens erbsengrosse, auffallende Fettansammlung.

Herz: Weissliches, stecknadelkopfgrosses Pünktchen an der Mitralis -Lipoideinlagerung?- Herz stark fett (aussen).

Lunge: o.B.; fragliche Aspirationsblutung.

Milz: o.B.

Niere: o.B.

Nebenniere: o.B.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Diffuse, fein bis mitteltropfige Verfettung mässigen Grades. Vereinzelt Rundzellansammlungen im Glisson'schen Gewebe.

Niere: In der Rinde geringe, feintropfige Fetteinlagerungen in die Glomerulusendothelien, stellenweise auch Fett in Kapillaren. Im Mark bezirksweise, interstitielle Verfettung, vereinzelt auch feintropfige Fetteinlagerung in den Epithelien der aufsteigenden Henle'schen Schleifenanteile. Ablösung mässigen Grades von Epithelien der Marktubuli. In den Tubuli stellenweise hyaline Zylinder.

Aorta: Bildung eines breiten Intimapolsters mit Fett in Grundsubstanz und Makrophagen. In der Media an einigen Stellen elastische Fasern auseinandergedrängt, geringe Fetteinlagerungen.

Nebenniere: Lipoidreiche Rinde.

Herzmuskel: Geringe, bezirkweise feintropfige Fetteinlagerungen.

Milz: In der roten Pulpa stellenweise gehäuft eosinophile Zellen,

Lunge: Dystelektasen. Stellenweise ziemlich ausgeprägte intersti-
tielle Rundzell- und Leukozyteninfiltrate, vor allem
Eosinophile.

α - Heparinabbauprodukt Op. 1803-Tiere.

Sämtliche Tiere erhielten die Grunddiät von Cholesterin in Olivenöl, vermischt mit Hafer. Dazu Rüben und Heu, im Sommer an Stelle der Rüben Kohlrabi.

Täglich wurde ihnen eine Injektion (i. V.) verabreicht:

- I.) 1/7 mg Suprarenin, gelöst in steriler phys. NaCl-Lösung auf 1 ccm.
 II.) 20 mg Heparin Op. 1803 pro kg Körpergewicht, gelöst in 2 ccm steriler phys. NaCl-Lösung.

Die Versuchsanordnung wurde aus folgendem Grund so gewählt: durch die Gaben von Cholesterin und Suprarenin sollte eine experimentelle Arteriosklerose erzeugt werden. Durch die gleichzeitigen Gaben des Heparinabbauproduktes Op. 1803 sollte geprüft werden, ob das Präparat eine prophylaktische, bzw. therapeutische Wirksamkeit gegen die Arteriosklerose besitzt, Weiterhin war zu untersuchen, ob es einen "clearing-effect" besitzt.

Wie sahen unsere Ergebnisse aus?

Tier	Media veränderungen	Intima lipoidose	Leber	Leber gewicht	Blutbefund (Lipämiegrad)
1a	wenig Nehr.	mäßig, diffus	fett	185 g	++
2a	kaum Nehr.	mäßig	gering	160 g	++
3b	starke Nehr.	stark (thorakal)	fett	135 g	++ (+)
4b	keine	stark	fett	160 g	++ (+)
6c	nur abdominal Nekrosen	schwach	fett	150 g	++

Die Sektionsbefunde und die histologischen Schnitte zeigten klar, dass das α -Heparinabbauprodukt nicht im Stande war die allgemeine Organverfettung und speziell die Atheromatose bzw. die Arteriosklerose der Aorta bei der angewandten Versuchsanordnung zu verhindern.

Die Tiere reagierten im Versuch ganz verschieden. Von 5 Tieren hatten zwei eine starke Lipoidose, drei hatten eine mässige bis schwache Lipoidose, wie rein makroskopisch festzustellen war. Parallel zu der Stärke der Lipoidose ging die Ausgeprägtheit der Lipämie. Tiere mit stark veränderten Aorten (Lipoideinlagerung) wiesen eine Lipämie auf, die deutlich um einen Grad stärker war als die der anderen Heparinabbauprodukt-Tiere mit weniger verfetteten Aorten. Im allgemeinen war die Lipämie so zu bezeichnen: "weisslich getrübt, doch durchscheinend" - wenn man das Reagenzglas mit dem zentrifugierten Blut gegen das Licht hielt. Das injizierte Heparinabbauprodukt hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die Lipämie; es trat keine Klärung des lipämischen Plasmas ein. Verschiedentlich schien es, als sei ein leichter "clearing effect" zu beobachten. Mit alleiniger makroskopischer Prüfung und den groben Möglichkeiten der Beschreibung konnten diese minimalen Unterschiede jedoch nicht bestimmt und festgehalten werden.

Bei der Sektion wurden einigemal Blutungen in der Lunge festgestellt. Der mikroskopische Befund lautete: Hämorrhagien in grösseren Alveolarbezirken. Bei Tier 3b waren makroskopisch Nierenblutungen zu sehen.

Es bestand bei den Heparintieren eine Leberverfettung, die sich nach den makroskopischen- und mikroskopischen Befunden nicht von der Leberverfettung der Kontrolltiere unterschied. Herz und Niere der Heparinabbauprodukt-Tiere wiesen eine leichte Verfettung auf.

α-Heparinabbauprodukt-Tier 1a (Versuch I)

1 1/2 Jahre altes Männchen, Gewicht 4,5 kg.

Versuchsverlauf: o.B. · Dauer 50 Tage; Gewichtszunahme keine.

Blutbefund: Weisslich getrübt, doch durchscheinendes Plasma.

Sektionsbefund makroskopisch:

Lunge: In einem Lappen Blutungen.

Leber: Gross, gelblich, verfettet.

Aorta: Mässige, diffuse Fettablagerung; einige Medianekrosen.

Milz: o.B.

Niere: o.B.

Nebenniere: Gross

Bemerkung: Adrenalineffekt ist zu sehen. Die Leber ist gross, Fettleber. Atheromatose der Intima, diffus, nicht stark.

Organbefund mikroskopisch:

- Leber: Wabiges Parenchymzellprotoplasma, z. T. auch körneliges Protoplasma. Feintropfige Fettablagerungen geringen bis mässigen Grades in den intermediären und zentralen Läppchenabschnitten.
- Niere: Bezirksweise interstitielle Fetteinlagerungen mässigen Grades im Mark. Verfettung meist mitteltropfig, in den Tubuli des Marks an einigen Stellen. Vereinzelt auch in den Tubuluslumina Fett.
- Lunge: Hämorrhagien in grösseren Alveolarbezirken.
- Milz: In der roten Pulpa mässig viel eosinophile Zellen.
- Herzmuskel: Bezirksweise feintropfige Fetteinlagerungen geringen Grades.
- Skelettmuskulatur: o.B.
- Aorta: Medianekrosen wie bei Tier Nr. 4a (Vasculostasis). Hier breites Intimapolster oberhalb der Nekrose. Beginnende feine Kalkeinlagerung in den nekrotischen Bezirken. Metachromasie in der bei Nr. 4a beschriebenen Weise.

 α -Heparinabbauprodukt-Tier 2a (Versuch I)

1 1/2 Jahre altes Weibchen, Gewicht 4,5 kg.

Versuchsverlauf: o.B.; Dauer 50 Tage; Gewichtszunahme keine.

Blutbefund: Weisslich getrübbtes, doch durchscheinendes Plasma.

Sektionsbefund makroskopisch:

- Leber: Braunrot, wenig Fetteinlagerung.
- Lunge: Einige kleinere Blutungen.
- Aorta: Mässige Lipoidablagerungen in der Intima; kaum Medianekrosen.
- Milz: Nicht vergrössert, Nebennilz vorhanden!
- Magen: o.B.
- Niere: o.B.
- Nebenniere: o.B.

Organbefund mikroskopisch:

- Leber: Geringe kapilläre Hyperämie vor allem zentral. Protoplasma der Parenchymzellen körnig, leer erscheinend. Mässige feintropfige Verfettung vor allem der intermediären Parenchymzellabschnitte. Stellenweise in den Glisson'schen Feldern Rundzellinfiltrate.

Niere: Mässige, interstitielle Fettablagerungen im Mark.
 Herzmuskel: Ganz geringe, feintropfige Verfettung, bezirksweise.
 Skelettmuskulatur: o.B.
 Milz: Blutreiche, rote Pulpa.
 Aorta: Nicht vorhanden.

-Heparinabbauprodukt Tier 3b (Versuch II)

1-jähriges Weibchen, Gewicht 5,0 kg.

Versuchsverlauf: o.B.; Dauer 50 Tage; Gewichtszunahme 0,5 kg.

Blutbefund: Weisslich getrübbtes Plasma, lipämisch.

Sektionsbefund makroskopisch:

Milz: Nicht wesentlich vergrössert, weisslich gemasert.

Leber: Weisslich, tonartig, verfettet.

Niere: Leichte Blutungen, etwas verfettet.

Lunge: Kein sicherer Befund, Aspirationsblutungen?

Coronarien: Luftgefüllt.

Aorta: Aortenbogenlipoidose; Brustaorta starke Lipoidose und starke Medianekrosen (hist. Präp. v. Aorta coronaria).

Herz: Deutliche Fetteinlagerungen, keine Blutungen.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Fein bis mitteltropfige Verfettung stärkeren Grades vor allem der zentralen und intermediären Läppchenabschnitte, geringe der peripheren.

Niere: Geringe interstitielle Verfettung abschnittweise im Mark kaum in der Rinde. Wenig Fett im Glomerulusendothel. Vereinzelt Eiweissgerinnsel in den Tubuli.

Herzmuskel: o.B.

Nebenniere: Lipoidreiche Rinde.

Skelettmuskulatur: o.B.

Lunge: Geringe interstitielle Zellinfiltrate, vor allem Eosinophile.

-Heparinabbauprodukt-Tier 4b (Versuch II)

1-jähriges Männchen, Gewicht 4,2 kg.

Versuchsverlauf: o.B., Dauer 50 Tage; Gewichtsverlust 0,3 kg.

Blutbefund: Getrübt, lipämisch.

Sektionsbefund makroskopisch:

Leber: ☐ Stark verfettet.

Milz: o.B.

Niere o.B.

Herz: Keine wesentliche Verfettung, sonst o.B.

Aorta: Starke Lipoidose, keine Nekrosen.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Fein bis mitteltropfige Verfettung mässigen bis stärkeren Grades der zentralen und intermediären Läppchenabschnitte, geringe der peripheren. Fettablagerungen auch im Epithel der Gallengänge. Rundzellinfiltrate im Glisson'schen Gewebe. Stellenweise auch intralobulär.

Niere: Interstitielle Verfettung stärkeren Grades in Rinde und Mark. Fetteinlagerungen in die Endothelien der Glomerulusschlingen und der Kapillaren. Vercinzelt auch feintropfige Fetteinlagerungen in den Schaltstückepithelien. Hin und wieder schollige Eiweissgerinnsel in den Tubuli.

Nebenniere: Ziemlich lipoidreiche Rinde.

Milz: In der roten Pulpa ziemlich viel Eosinophile. Reichlich Hämosiderinablagerungen.

Herzmuskel: Bezirkweise ganz geringe feintropfige Fetteinlagerungen.

Skelettmuskulatur: o.B.

☉ -Heparinabbauprodukt-Tier 6c (Versuch III)

6 Monate altes Männchen, Gewicht 3,8 kg.

Versuchsverlauf: o.b.; Dauer 50 Tage; Gewichtszunahme 1,8 kg.

Blutbefund: Ganz gering lipämisch.

Sektionsbefund makroskopisch:

Leber: Gross, weich, morsch, fett.

Aorta: (thorakalis) Lipoidose schwach ausgeprägt, keine Nekrosen.
(abdominalis) Schwache Lipoidose, vereinzelt kleine Nekrosen.

Andere Organe: o.B.

Allgemeinzustand: Sehr gut.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Geringe, diffuse, fein bis mitteltropfige Verfettung. Parenchymzellprotoplasma wabig aufgelockert, leer erscheinend. Rundzellinfiltrate im Glisson'schen Gewebe.

Niere: Bezirkweise interstitielle Verfettung mässigen Grades. In den Endothelien der Glomerulusschlingen feintropfige geringe Fetteinlagerungen. Fett in Kapillaren. Mark bei den vorliegenden Präparaten nicht vorhanden.

Herzmuskel: Geringgradige, bezirkweise Fetteinlagerungen.

Lunge: Abschnittweise ziemlich ausgedehnte, interstitielle Rundzell- und Leukocyteninfiltrate. In einigen Bronchien Schleim, abgestossene Epithelien, Leukocytenansammlungen-Bronchitis.

Nebenniere: Lipoidreiche Rinde.

Milz: o.B.

Aorta: Geringe, beetartige Lipoidose der Intima. Verfettung der Grundsubstanz, wenig Fettmakrophagen.

Vaselastintiere.

Beide Tiere erhielten die Grunddiät von Cholesterin in Olivenöl, vermischt mit Hafer, dazu Rübe und Heu. Täglich wurde ihnen eine i. v. - Injektion verabreicht von:

- I.) 1/7 mg Suprarenin, gelöst in steriler phys. NaCl-Lösung auf 1 ccm.
- II.) 0,1 ccm Vaselastina pro kg Körpergewicht, mit steriler phys. NaCl-Lösung auf 2 ccm gelöst.

Auch hier sollte eine experimentelle Arteriosklerose erzeugt werden. Eine parallel laufende Medikation mit Vaselastina hatte den Zweck: Wert oder Umwert des Präparates innerhalb der Prophylaxe und Therapie der Arterio- Atherosklerose zu untersuchen. Auch von den Vaselastintieren wurde Citratblut zentrifugiert. Es sollte geklärt werden, ob das Präparat hinsichtlich der lipämischen Trübung des Blutes eine Klärung bewirkt. Angekündigt (vom Hersteller) ist ausserdem eine Wiederherstellung der Gefässelastizität, worauf im Sektionsbefund zu achten war.

Tier	Media veränderungen	Intima lipoidose	Leber	Leber gewicht	Blutbefund (Lipämiegrad)
3a	eine Nekrose	streifig	(wenig fett)	162 g	+++
4a	geringe Nekrose	ganz gering	fett	179 g	+++

Vaselastina verhinderte die experimentelle Arterio-Atherosklerose unter den Bedingungen unseres Versuches nicht. In der angewandten Dosierung war es auch nicht im Stande die Lipämie zu beseitigen.

Es kamen bei beiden Tieren Organverfettungen vor, die sich hinsichtlich des mikroskopischen Bildes nicht von denen der Kontrolltiere unterscheiden. Die Aorta beider Tiere wies eine Lipoidose auf, die jedoch bei einem Tier einen Grad stärker war als bei dem anderen. Der Adrenalineffekt war deutlich zu sehen an den Nekrosen, die bei beiden Tieren vorhanden waren. Bei Tier 3a sogar stark. Ausserdem waren bei dem gleichen Tier makroskopisch und mikroskopisch an der linken Herzkammer Schwielenbildungen zu sehen.

Vaselastintier 3a (Versuch I)

1 1/2 Jahre altes Weibchen, Gewicht 5,0 kg.

Versuchsverlauf: o.B.; Dauer 50 Tage; Gewichtszunahme 1,2 kg.

Blutbefund: Weisslich getrübbtes Plasma, lipämisch.

Sektionsbefund makroskopisch:

Leber: Vergrössert, nicht sehr stark verfettet, Farbe gelb bis braunrot.

Milz: o.B.

Lunge: Etwas gestaut, sonst normal.

Herz: Gelblich-weiße Flecken, besonders an der linken Kammer.

Niere: o.B.

Nebenniere: Leicht vergrössert.

Aorta: Steifige Lipoidose, stark; Medianekrosen, Auswölbung nach innen zum Lumen, mit geriffelter, harter Oberfläche.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Überwiegend zentrale fein- bis mitteltropfige Verfettung geringen bis mässigen Grades. Einige Parenchymzellen dicht mit Fetttropfen angefüllt. Fetteinlagerungen auch in den Bindegewebszellen der Glisson'schen Felder und im Epithel der Gallengänge. Intralobuläre Rundzellinfiltrate, Rundzellvermehrung in den Kapillaren.

Niere: Interstitiell bezirkweise Verfettung mässigen Grades in Rinde und Mark. Fett in Kapillaren und Gefässen. Feintropfige Fetteinlagerung in den Glomerulusendothelien. In den Tubuluslumina stellenweise Eiweissgerinnsel. Geringe Tubulusepithelablösung, in den Markkanälchen zusammengesintert.

Herzmuskel. Bezirkweise feintropfige Verfettung. In einem grösseren Bezirk zwischen erhaltenen Muskelfaserbündeln ausgedehnte Wucherungen zellreichen Bindegewebes mit geringen Rundzellansammlungen. Stellenweise Fetteinlagerung. Frische SCHWIELE!

Milz: Zellreiche rote Pulpa.

Lunge: Sehr ausgedehnte interstitielle Zellinfiltrate aus Rundzellen, weniger Leukocyten. Dadurch Atelektase weiter Abschnitte.

Aorta: Beetartige Lipoidose der Intima mit Fettmakrophagen und Fetteinlagerung in die Grundsubstanz. An einer Stelle auch in die Grundsubstanz der Media.

Vaselastintier 4a (Versuch I)

1 1/2 Jahre altes Weibchen, Gewicht 5,0 kg.

Versuchsverlauf: o.B.; Dauer 50 Tage; Gewichtszunahme keine.

Blutbefund: Weisslich, getrübt Plasma, lipämisch.

Sektionsbefund makroskopisch:

Leber: Gross, morsch, fett.

Lunge: Verdacht auf pneumonische Infiltration.

Aorta: Nekrosen gering, Lipoidose ganz gering.

Niere: Gelblicher Bezirk, Fetteinlagerung?

Nebenniere: o.B.

Milz: Etwas gross.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Kapilläre Hyperämie. Protoplasma der Parenchymzellen körnig, leer erscheinend. Geringe diffuse, feintropfige Verfettung, auch etwas Fett in den Kapillaren.

Niere: Feintropfige Fettablagerungen in den Endothelien der Glomerulusschlingen. Fett in Gefässen und Kapillaren, bezirkweise auch im Interstitium des Marks und der Rinde. Schollige Eiweissgerinnsel in den Tubuli an mehreren Stellen.

Lunge: Ausgedehnte, interstitielle Zellinfiltrate aus Rundzellen, Leukocyten und vor allem grösseren eosinophilen Zellen.

Aorta: Medianekrose. Darüber und auch unterhalb elastische Fasern, zusammengedrängt. Keine zellige Reaktion am Rand. Breite Intimapolsterbildung mit Fetteinlagerung in die Grundsubstanz und Fettmakrophagen. Feinkörnige Fetteinlagerungen in der Media, zum Teil ziemlich ausgeprägt. Metachromatische, schmale bandartige Bezirke in der Media.

Herzmuskel: Ganz geringe bezirkweise feintropfige Verfettung.

Milz: Blut- und Zellreiche rote Pulpa.

Polyäthensulfat-Tiere.

Sämtliche Tiere erhielten die Grunddiät von Cholesterin in Olivenöl, vermischt mit Hafer. Dazu Rüben und Heu, im Sommer anstelle der Rüben Kohlrabi.

Täglich wurde ihnen eine i. v. Injektion verabreicht von:

- 1.) 1/7 mg Suprarenin, gelöst in steriler phys. NaCl-Lösung auf 1 ccm.
- 2.) 10 mg Polyäthensulfursaures Natrium pro kg Körpergewicht, gelöst in 2 ccm steriler Phys. NaCl-Lösung.

Tier	Media veränderungen	Intima lipidose	Leber	Leber gewicht	Blutbefund (Lipämiegrad)
1b	keine	Aortenbogen fleckförmig Abdominalis gering	fett	130 g	- (+)
2b	eine Nekrose	gering	wenig fett	180 g	- (+)
1c	keine	nur am Arcus	fett	100 g	- (+)
2c	ganz gering	ganz gering	fett	110 g	-
3c	in extremem Maße	makroskop. nicht er- kennbar	wenig fett	80 g	-
1d	keine	ganz gering	nicht fett	100 g	-
5d	eine starke Nekrose	nur am Arcus	fett	185 g	-
6d	gering	frei	fett	110 g	- (+)
7d	stark	gering	fett	90 g	- -
8d	gering	generalisiert	fett	85 g	-

Auffallend war in dieser Versuchsgruppe, dass unter 10 Versuchstieren nur ein Tier einen normalen Versuchsverlauf zeigte. Diese 10 Tiere waren in drei verschiedenen Versuchen (zu ganz verschiedenen Zeiten) verteilt. Bei den Kontrolltieren verlief die Versuchsdauer von 50 Tagen in 8 Fällen ohne Zwischenfall, teilweise gab es starke Gewichtszunahmen, nur ein Fall ging frühzeitig an einer eitrigen Bronchitis ein. Bei den Polyäthentieren (P.S.N. -Tieren) dagegen fiel bald nach Versuchsbeginn eine schlechte Fresslust auf, die sich in einigen Fällen bis zum Ende des Versuches hielt. Es traten infolgedessen Gewichtsverluste ein. Es wurde versucht, den Tieren trotz mangelhaften Fressens, die tägliche Dosis Cholesterin-Öl zuzuführen, indem zu dem übriggelassenen Futter nur neues Cholesterin-Öl, aber kein Hafer hinzugefügt wurde.

Ein Blick auf die mikroskopischen und makroskopischen Befunde zeigt, dass es so tatsächlich gelungen ist, den Tieren die nötige Tagesdosis aufzuzwingen; denn es zeigte sich, dass durchweg die Lebern verfettet waren und in den Aorten eine gering ausgebildete Lipoidose zu sehen war.

Trotzdem muss daran gedacht werden, dass die günstigen Ergebnisse in dieser Gruppe in gewissem Masse durch Mangelernährung vorgetäuscht sein können.

Mit der wachsenden Zahl der Versuchstage kamen weitere Komplikationen hinzu. In 5 Fällen schwere neurale Störungen, in drei Fällen Pneumonie oder Bronchitis. Die neuralen Störungen bestanden in schweren Lähmungserscheinungen, in deren Folge ein Tier am gleichen Tage einging, an dem zum ersten Mal eine Lähmung feststellbar war. Einige zeigten von Tag zu Tag fortschreitende Verschlechterung, sodass ein vorzeitiges Töten angezeigt war; bei anderen dagegen besserte sich der Zustand für kurze Zeit, doch auch diese Tiere mussten schon vor dem 50. Versuchstage getötet werden.

Die Lähmung begann nur einmal an der vorderen Extremität, sonst aber an der hinteren, von wo sie aufsteigend fortschritt. Die Tiere konnten sich nicht mehr im Gleichgewicht halten, fielen beim Anstossen um. Sie lagen regungslos in ihren Ställen. Die gelähmten Partien waren schlaff.

Eintritt der Lähmung bei Tier:

1c	am 44.	Versuchstage
1d	" 21.	"
6d	" 29.	"
7d	" 39.	"
8d	" 40.	"

Die genaue Beschreibung der Zwischenfälle findet sich bei jedem einzeln aufgeführten Versuchstier anschliessend.

Das P. S. N. besitzt offensichtlich für Kaninchen Toxizität. Mit P. S. N. war es möglich die Ausbildung der Arteriosklerose, besonders aber der Gefässlipoidose im hohen Masse abzuschwächen, oder fast zu verhindern. Trotz hoher Cholesteringaben und der langen Versuchsdauer von 50 Tagen war die Lipoidose in 9 Aorten makroskopisch höchstens als gering zu bezeichnen. Bei einigen Tieren war nur im Aortenbogen ein Lipoidfleck zu sehen, sonst war das Gefäss frei. Auch die Nekrosen waren nicht auffallend. Drei Tiere hatten keine Nekrosen, drei Tiere geringe, zwei Tiere nur eine starke Nekrose, ein Tier zahlreiche, starke Nekrosen, und ein Tier eine vollständig durch Nekrosen veränderte Aorta.

Die Ausbildung der Nekrosen war innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen sehr unterschiedlich. Es hatten z.B. von acht Kontrolltieren starke Nekrosen nur die Hälfte der Tiere, die anderen hatten geringe oder keine. Ein Vergleich dieser nur Suprarenin-behandelten Gruppe mit der P. S. N. -Gruppe, bei der ja auch Nekrosen in allen Stärkegraden vorhanden waren, zeigt, dass P. S. N. offenbar nicht im Stande war, die Ausbildung von Nekrosen zu verhindern. Die verschiedenen Stärkegrade scheinen durch die individuelle Reaktionsfähigkeit jedes Tieres verursacht zu sein.

Die Verfettung der Leber wurde durch P. S. N. nicht verhindert. Auffallend war die Wirkung des injizierten Präparates auf das lipämische Plasma. Alle P. S. N. -behandelten Tiere zeigten ein klares, oder höchstens ganz leicht getrübt Plasma. Den starken Unterschied zu den Blutbefunden der Kontrolltiere zeigt am besten ein Vergleich der Befunde innerhalb des Versuches IV.

Das Blut wurde am 17. Tage nach Versuchsbeginn entnommen.

Zu 0,4 ccm Na citricum wurden 1,6 ccm Blut aufgezogen. Dann wurde 20 Minuten zentrifugiert. (Blutentnahme 1 1/2 Stunden nach der letzten Injektion.)

Tier	Präparat	Plasmafärbung	
2d	Kontrolle	+++ bis ++++	= milchig-weiss getrübt, nicht durchscheinend.
3d	Kontrolle	+++ bis ++++	= wie 2d.
4d	Kontrolle	+++	= trüb, milchig.
6d	P. S. N.	(+) -	= Farbe wie staubige Luft schwankt zw. trüb u. klar.
7d	P. S. N.	-	= klar
8d	P. S. N.	-	= klar

Bei den Polyäthentieren konnte eine starke Lipämie nie festgestellt werden, weil die Wirkungsdauer der Einzelinjektionen sich gegenseitig überlagerte. Es konnte also innerhalb der 50-tägigen Versuchsdauer nur beobachtet werden, dass das Plasma gegenüber dem Kontrollplasma klarer - teilweise sogar vollständig klar war. Nie konnte daher beobachtet werden, wie ein stark lipämisches Plasma sich unter der Wirkung einer P. S. N. -Injektion verändert und klärt. Um die Wirkung einer P. S. N. -Injektion auf ein lipämisches Plasma zu studieren wurde mit einem gesonderten Kaninchen ein Nebenversuch gemacht.

Versuchsordnung:

Ein Kaninchen wurde durch Cholesterin-Ölgaben zu der täglichen Hafermenge lipämisches gemacht. Nachdem die Trübung im Plasma (etwa nach 15 Tagen) festgestellt war, wurde ihm eine P. S. N. -Lösung i. v. injiziert. Die Zusammensetzung der Lösung. 10 mg P. S. N. pro kg Körpergewicht, gelöst in 2 ccm steriler phys. NaCl-Lösung.

2 Stunden nach der Injektion wurde Citratblut entnommen und 20 Min. zentrifugiert. Entnehmen und Zentrifugieren des Blutes wurde die folgenden Tage fortgesetzt bis die Wirkung der einmaligen P. S. N. -(Lösung)-Injektion beendet war, d. h. bis das geklärte Plasma sich wieder zu trüben begann, denn es wurde ja fortwährend Cholesterin-Öl zugeführt. Das zentrifugierte Blut wurde in Reagenzgläsern in zeitlicher Reihenfolge aufgestellt und makroskopisch geprüft.

Wie lange hielt die Klärung des Plasmas an?

(Wirkungsdauer einer P.S.N. -Injektion)

1. Tag --- Plasma lipämisch, P.S.N. -Injektion.
2. Tag --- Plasma klar.

Wieviel Tage betrug die Wirkungsdauer einer P.S.N. -Injektion?

1. Tag --- Plasma lipämisch, dann Injektion.
2. Tag --- Plasma klar
3. Tag --- Plasma klar
4. Tag --- Plasma klar
5. Tag --- Plasma beginnt sich wieder zu trüben.

Nach dem Ergebnis des Versuches betrug die Wirkungsdauer der P.S.N. - Injektion 3 Tage.

P.S.N. -Tier 1b (Versuch II)

1-jähriges Männchen, Gewicht 3,5 kg.

Versuchsverlauf: Anfänglich war das Tier in gutem Zustand. Mit zunehmender Versuchsdauer machte sich jedoch schlechtere Fresslust bemerkbar. (Aus diesem Grunde sind die Plasmabefunde auch mit Vorsicht zu beurteilen.) Es kam zu keiner Gewichtsveränderung. Das Tier ging nach 48 Versuchstagen an einer unerlaubten Fütterung von Kohlblättern zu Grunde - Blähungen. Ausserdem hatte es eine eitrig Brochiolytis, wie der Obduktionsbefund ergab, und eine Pneumonie.

Blutbefund: Plasma fast klar.

Sektionsbefund makroskopisch:

Leber: Gelb, verfettet, vergrößert.

Lunge: Eitrige Pneumonie und Pleuritis; besonders linke eitrig Bronchiolytis, Eiter aus den Bronchien ausdrückbar.

Nebenniere: o.B.

Niere: Rinde der linken Niere schwarzbraun verfärbt, wahrscheinlich durch Auflagerung des Darmes. Im Mark keine sicheren Blutungen erkennbar. Rechte Niere o.B.

Milz: o.B.

Magen: Stark gebläht, gefüllt mit unverdaulichem Kohl.

Dickdarm: Schwarzbraun verfärbt, gangränös.

Aorta: Aortenbogen fleckförmig Lipoidose; Aorta abdominalis feine Lipoidablagerung am Abgang der Gefäße.

Herz: Im Muskel ganz geringe, diffuse Fetteinlagerung.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Fein bis mitteltropfige Verfettung der zentralen und intermediären Läppchenabschnitte, geringe der peripheren Abschnitte. Fetteinlagerung in die Gallengangsepithelien. Rundzell- und Leukocyteninfiltrate in den Läppchen, stellenweise Parenchymzelluntergang kleiner Bezirke mit zelliger Reaktion geringen Grades.

Niere: Interstitielle Verfettung mässigen Grades abschnittsweise in Rinde und Mark. Fetteinlagerungen in den Glomerulusendothelien. Feintropfige Verfettung stärkeren Grades der geraden Harnkanälchen, vor allem des dünnen Anteils der Henle'schen Schleifen. Vereinzelt feinschollige Eiweissgerinnsel in den Tubuli.

Aorta: Ganz geringe Fetteinlagerung in die Intima, fast ohne Polsterbildung.

Herzmuskel: Bezirkweise geringe feintropfige Fetteinlagerungen.

Skelettmuskulatur: o.B.

Lunge: Kleinere und grössere eitergefüllte Bronchiektasen. Pneumonische Zellinfiltrate aus Leukocyten, weniger Rundzellen in den Alveolen.

P. S. N. -Tier 2b (Versuch II)

1-jähriges Weibchen, Gewicht 4,0 kg.

Versuchsverlauf: Gewichtsverlust 1 kg! Der Tod dieses Tieres trat zugleich mit dem von Nr. 1b ein. Ursache die gleiche wie bei 1b. Das Tier frass einige Tage vor dem Exitus sehr schlecht. Versuchsdauer auch hier nur 48 Tage. Obduktionsbefund: eitrige Brochitis, Pneumonie.

Blutbefund: Plasma fast klar.

Sektionsbefund makroskopisch:

Leber: Mässig verfettet.

Lunge: Gesamte Lunge pneumonisch verändert. Adhäsion der linken Lunge am Herzbeutel.

Niere: Linke Niere INFARKT! (daraus histol. Präp.)

Nebenniere: o.B

Milz: Schlaff.

- Magen: Papierdünne Wand, eingerissen; mit Kohl gefüllt.
 Darm: Sehr stark gebläht.
 Herz: Scheint etwas hypertrophisch; keine auffallende Verfettung.
 Aorta: Lipoidose makroskopisch gering ausgebildet. Im thorakalen Teil eine starke Nekrose.

Organbefund mikroskopisch:

- Leber: Diffuse, feintropfige Verfettung mässigen Grades. Fetteinlagerungen auch in das Epithel der Gallengänge. Rundzellinfiltrate im Glisson'schen Gewebe.
 Niere: Kapilläre Hyperämie. Fortgeschrittene Autolyse, daher keine sichere Beurteilung möglich.
 Aorta: Spangenförmige Medianekrose. An einigen Stellen Anlagerung ziemlich grosser mesenchymaler Zellen. Einlagerung von Fett in diesem Bereich. Geringe Polsterbildung und Lipoidose der Intima über der Nekrose.
 Milz: o.B.
 Herzmuskel: o.B.
 Lunge: Eitrige Bronchitis und pneumonische Zellinfiltrate aus Leukozyten, Rundzellen, desquamierten Alveolarepithelien, Ödem in den Alveolen. Stark verzweigte und erweiterte Bronchien.

P. S. N. · Tier 1c (Versuch III)

6 Monate altes Weibchen, Gewicht 3,0 kg.

Versuchsverlauf: 6 Tage vor Ende des Versuches trat bei der täglichen Versorgung des Tieres plötzlich eine Lähmung der hinteren Extremitäten ein. In der folgenden Nacht verendete das Tier. Gewichtszunahme 0,5 kg; Dauer 44 Tage.

Blutbefund: - (+) - Plasma fast klar.

Sektionsbefund makroskopisch:

- Leber: Blass, fettreich, nicht vergrössert.
 Nebenniere: o.B.
 Aorta: Streifige Lipoidose am Arcus, sonst auffallend elastisch; abdominal keine Lipoidose sichtbar.
 Lunge: o.B.
 Herz: o.B.
 Niere: Blutarm, sonst o.B.
 Muskel: o.B.
 Allgemeinzustand: Gut, gesundes Tier.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Ziemlich diffuse, jedoch zentral ausgeprägtere, fein-mitteltropfige Verfettung mässigen Grades, stellenweise auch stärkeren Grades.

Niere: Keine Verfettung, Antolyse mit Verlust der Kernfärbbarkeit der Tubulusepithelien.

Herzmuskel: Geringe, feintropfige, bezirkweise Fetteinlagerungen.

Skelettmuskel: o.B.

Milz: o.B.

Nebenniere: Lipoidreiche Rinde.

Lunge: Ödem in den Alveolen. Zum Teil auch geringe Zellansammlungen (Leukocyten, Rundzellen).

Aorta: Geringe, flache, beetartige Lipoidose der Intima.

P. S. N. - Tier 2c (Versuch II)

6 Monate altes Männchen, Gewicht 3,5 kg.

Versuchsverlauf:

o.B.; Dauer 50 Tage; Gewichtszunahme 1 kg.

Blutbefund: Plasma klar, nicht lipämisch.

Sektionsbefund makroskopisch:

Aorta: Arcus lipoidfrei; angrenzend an den abdominalen Teil, etwa in Zwerchfellhöhe Nekrosen und schwache Lipoidose.

Abdominalis: elastisch, keine Lipoidose, keine Nekrosen.

Leber: Etwas verfettet, feste Konsistenz.

Andere Organe: o.B.

Allgemeinzustand: Sehr gut, gesundes Tier.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Fein bis mitteltropfige Verfettung vorwiegend der zentralen Läppchenabschnitte. Mässiger Grad der Verfettung. Geringe Rundzellinfiltrate im Glisson'schen Gewebe.

Niere: Bezirkweise interstitielle Verfettung geringen Grades in der Rinde, mässigen Grades im Mark. Ganz geringe Fetteinlagerungen in den Glomerulusschlingen. Geringe Ablösung von Tubulusepithelien im Mark.

Herzmuskel: Geringe, bezirkweise, feintropfige Fetteinlagerungen.

Skelettmuskel: o.B.

Lunge: Bezirkweise, geringe bis mässige, interstitielle Zellinfiltrate aus Rundzellen und Leukocyten.

Nebenniere: Lipoidreiche Rinde.

Milz: o. B.

P. S. N. - Tier 3c (Versuch III)

6 Monate altes Männchen, Gewicht 2,0 kg.

Versuchsverlauf: Allgemeinzustand des Tieres war nicht gut, schlechter Fresser, Gewichtsverlust 0,5 kg; Dauer 50 Tage.

Blutbefund: Klares Plasma, nicht lipämisch.

Sektionsbefund makroskopisch:

Aorta: Thorakalis vollständig durch Nekrosen und Aneurysmen verwandelt. Lipoidose makroskopisch fast nicht zu beachten; höchstens einige Tüpfel einer Fetteinlagerung zu sehen. Abdominalis: nur Nekrosen.

Leber: Dunkel, wenig Fetteinlagerung, etwas fester in der Konsistenz, als andere makroskopisch fette Lebern.

Andere Organe: o. B.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Diffuse, zentral etwas stärkere, fein- bis mitteltropfige Verfettung geringen (bis mässigen) Grades. Fett auch in den Kupffer'schen Sternzellen. Stellenweise zentrale Stauung mit Bildung von Stauungsseen und Zelluntergang, z. T. mit zelliger Reaktion-Rundzellen, vereinzelt Leukocyten.

Niere: Abschnittweise interstitielle Verfettung geringen Grades in der Rinde, mässigen Grades im Mark. Geringe stäubchenartige Fetteinlagerung im Glomerulusendothel, vereinzelt auch in den Hauptstückepithelien. Vereinzelt schollige Gerinnsel in den Tubuli der Rinde.

Herzmuskel: Bezirkweise feintropfige Fetteinlagerungen geringen bis mässigen Grades, geringe Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes.

Milz: Sehr erythrozytenreiche rote Pulpa. Stauung.

Lunge: Emphysematische neben dystelektatischen Bezirken. Stellenweise Vermehrung von Leukocyten und Rundzellen im Interstitium.

Skelettmuskel: o. B.

Nebenniere: Lipoidreiche Rinde, Nekrose im Mark mit Einlagerung von Fettsäurekristallen, keine zellige Reaktion.

Aorta: Ausgedehnte, spangenförmige Medianekrose mit histiocytärer Zellreaktion an einigen Stellen. Media an der Nekrosetelle verschmälert, Defekt an dieser Stelle, jedoch ausgefüllt durch beetartige Intimalipoidose und Sklerose-Einlagerung von Fett in die Grundsubstanz, Fettmakrophagen, Vermehrung von Bindegewebszellen.

P. S. N. -Tier 1d (Versuch IV)

10 Monate altes Weibchen, Gewicht 4,0 kg.

Versuchsverlauf:

21.6.57 Versuchsbeginn

27.6.57 Schlecht gefressen, Rübe nicht berührt.

28.6.57 Tier sehr apathisch, frisst schlecht.

1.7.57

2.7.57

12.7.57⁺⁾ Tier wird abends mit gelähmten Hinterbeinen vorgefunden. Körper scheint von der Mitte der Wirbelsäule ab fast leblos, schlaff und ohne Muskeltonus, wird beim Laufen nachgezogen. (letzte P. S. N. -Injektion 24 Stunden vorher)

Neue Injektion.

13.7.57 Tier frisst wieder, doch sehr wenig.

15.7.57 Wegen seines äusserst schlechten Zustandes muss das Tier vorzeitig getötet werden. Versuchsdauer 24 Tage, Gewichtsverlust 0,5 kg.

Blutbefund: Plasma klar nicht lipämisch.

Sektionsbefund makroskopisch:

Tier in relativ gutem Ernährungszustand. Am rechten Hinterbein am Unterschenkel ein Hämatom; Erguss im Gelenk; bei Eröffnung der Gelenkkapsel entleert sich gelbliche Flüssigkeit.

Herz: An der Mitralis etwa linsengrosser, gut sichtbarer Lipoidfleck, gelblich, undurchsichtig.

Leber: Normal, fest, nicht fett.

Milz: Nebennilz.

Niere: o.B.

Nebenniere: o.B.

Lunge: keine Blutung

+) Rö-Aufnahme wegen Verdacht auf Wirbelfraktur im Kasten.

Rö-Bild o.B.!

Aorta: Thorakalis keine Lipoidflecke; Höchstens an einer Stelle fragile ganz schwache Fetteinlagerung; keine Nekrosen. Abdominalis: keine Nekrosen und keine Lipoidose.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Fein- bis mitteltropfige Verfettung geringen bis mässigen Grades vorwiegend zentral, auch Fett in den Kupffer'schen Sternzellen.

Niere: Ganz vereinzelt im Interstitium der Rinde geringe Verfettung. Hyaline Zylinder im Mark. Vereinzelt Epithelablösung der Marktubuli.

Aorta: Geringe bis mässige Intimapolsterbildung mit Lipoidose.

Nebenniere: Mässige lipoidreiche Rinde.

Milz: Am Rand mehrerer Follikel hyaline Einlagerungen.

Skelettmuskulatur: o.B.

Lunge: Interstitielle Zellinfiltrate aus Rundzellen und Leukocyten.

P. S. N. - Tier 5d (Versuch IV)

10 Monate altes Weibchen, Gewicht 4,0 kg.

Versuchsverlauf:

21.6.57 Versuchsbeginn

27.6.57 Rübe nicht berührt, frisst schlecht.

28.6.57 schlecht gefressen.

3.7.57

5.7.57

16.7.57 Tier wird plötzlich im Stall tot aufgefunden. Verdacht auf Pneumonie (histol. Befund).

Versuchsdauer 25 Tage.

Blutbefund: Plasma klar, nicht lipämisch.

Sektionsbefund makroskopisch:

Coccidiosis, besonders am Bauchfell; Pneumonieverdacht:

Lunge ist rot und fest.

Herz: aussen fett; traubenförmige Fettauflagerungen, äussere Herzverfettung. Keine Fetteinlagerung in den Klappen zu beobachten.

Niere: o.B.

Milz: Nebenmilz

Lunge: fest, weissrot gefeldert (Hepatisation).

Leber: Fett, gelblich, morsch.

Nebenniere: o.B.

Aorta: Thorakalis keine Lipoidose, Abdominalis keine Lipoidose und keine Nekrose. Arcus eine grosse Nekrose und beetartige Lipoidose.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Ziemlich diffuse, fein- bis mitteltropfige Verfettung mässigen Grades. Zentral etwas stärker ausgeprägt. In der Peripherie der Läppchen Hämosiderinablagerungen in Parenchymzellen und auch Kupffer'schen Sternzellen, zum Teil die Zellen völlig damit ausgefüllt.

Niere: Feintropfige Fetteinlagerungen mässigen Grades an der Basis der Hauptstückepithelien. Geringe feintropfige Fettablagerungen im Glomerulusendothel. Mark nicht getroffen.

Aorta: Sehr geringe feintropfige Fettablagerungen in der Grundsubstanz der ganz gering an einer Stelle verdickten Intima.

Herzmuskel: o.B.

Lunge: Hyperämie. Im Interstitium stellenweise Rundzell- und Leukocyteninfiltrate. Zum Teil in den Alveolen Ödem.

Nebenniere: Autolyse. Lipoidarme Rinde. Mehrere kleine Blutungen im Bereich der Rinde.

P. S. N. -Tier 6d (Versuch IV)

10 Monate altes Männchen, Gewicht 3,9 kg.

Versuchsverlauf:

21.6.57 Versuchsbeginn.

27.6.57 Tier frisst schlecht.

1.7.57 " " "

2.7.57 " " "

5.7.57 " " "

14.7.57 Atherom im Kopf- Halsgebiet, das bis zum Ende des Versuches Hühnereigrösse erreicht.

20.7.57 Tier zeigt leichte Lähmungserscheinungen an den Hinterbeinen. Neurale Störungen.

22.7.57 Die Lähmungserscheinungen bessern sich und das Tier bewegt

sich wieder normal. Es beginnt auch wieder zu fressen.

3.8.57 Tier wird mit den anderen (7d und 8d) P. S. N. -Tieren, die in sehr schlechter Verfassung sind, wegen Einheitlichkeit der Versuchsdauer getötet.

Versuchsdauer: 44 Tage; Gewichtsverlust 0,6 kg.

Blutbefund: Plasma fast klar, ganz schwach lipämisch.

Sektionsbefund makroskopisch:

Atherom im Kopf-Halsgebiet, Coccidiosis, Tier ist nicht fett.

Leber: Morsch, tonfarbig, fett.

Herz: Keine Lipoidflecke in den Klappen zu sehen, sonst o.B.

Lunge: Leichte Blutung.

Aorta: Arcus kleine Nekrose, etwa zwei Stecknadelköpfe gross; keine deutliche Lipoidose im Gefässrohr.

Andere Organe: o.B.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Mässige, diffuse, feintropfige bis mitteltropfige Verfettung vor allem in den kapillarnahen Parenchymzellabschnitten, in Kupffer'schen Sternzellen, und in Kapillaren. Einzelne Parenchymzellen völlig mit Fett angefüllt.

Niere: Bezirkweise, interstitielle Fettablagerungen in Rinde und Mark mässigen Grades. Feintropfige, geringe Fetteinlagerungen in den Glomerulusendothelien. Vereinzelt Ablösung von Epithelien der Markkanälchen. Stellenweise schollige Eiweissgerinnsel in den Tubuli.

Aorta: Geringe Intimalipoidose und Polsterbildung.

Nebenniere: Sehr lipoidreiche Rinde. Gut ausgebildetes Mark,

Milz: Deutliches Hervortreten des Retikulums. Zahlreiche Eosinophile in den Sinus.

Lunge: An einer Stelle ziemlich massive interstitielle Zellinfiltrate aus Rundzellen und vor allem eosinophilen Leukocyten.

P. S. N. -Tier 7d (Versuch IV)

10 Monate altes Weibchen, Gewicht 3,9 kg.

Versuchsverlauf:

21.6.57 Versuchsbeginn.

28.6.57 Tier frisst schlecht.

1.7.57 " " "

2.7.57 " " "

30.7.57 Tier hat schlecht gefressen und macht einen matten, passiven Eindruck. Vorderbeine scheinen nur mühsam zu bewegen zu sein.

- 31.7.57 Kein Fressen angerührt. Vorderbeine sind gelähmt. Hinterbeine sind beweglich. Das Tier kann keine koordinierten Bewegungen mehr ausführen und kann sich daher nicht mehr fortbewegen. Bürzel von Urin und Stuhl (scharf riechend) total verklebt. Darmstörungen!
- 1.8.57 Zustand etwas besser. Tier frisst etwas und läuft wieder ein wenig, jedoch sehr mühsam. Neurale Störungen!
- 3.8.57 Wegen neuerlicher, absoluter Futterverweigerung und konsequenter Abmagerung wird das Tier getötet.
- Versuchsdauer: 44 Tage; Gewichtsverlust 1,1 kg.

Blutbefund: Plasma klar.

Sektionsbefund makroskopisch:

Trotz starkem Gewichtsverlust noch ziemlich Fett in der Bauchhöhle. Hämatome an den vorderen Extremitäten und an der Brust. Coccidiosis!

Herz: Aussen fett; Mitrals zeigt stecknadelkopfgrosses Pünktchen von weisslicher Farbe.

Lunge: Blutung; sonst o.B.

Leber: Morsch, tonfarbig, fett.

Aorta: Im Arcus starke Nekrose, Länge etwa 1 cm, Breite 2 bis 3 mm. Lipoidose nur schwach, in Form einer zarten, weisslichen Wandlagerung ausgeprägt. Nicht sicher gegen normale Gefässwand zu unterscheiden. Hier entscheidet der histologische Befund. Übriger Gefässanteil: ebenfalls zarte, weisse, nicht transparente Wandfärbung. Eine starke Nekrose etwa in der Mitte des Gefässes; ihre Länge 3 cm, ihre Breite 1/2 cm. Sonst vereinzelt kleine Nekrosen.

Andere Organe: o.B.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Fein- bis mitteltropfige Verfettung stärkeren Grades vorwiegend der zentralen und intermediären Abschnitte. In einigen Glisson'schen Feldern Rundzellansammlungen.

Niere: Im Mark bezirkweise in den aufsteigenden Henle'schen Schleifenanteilen fein- bis mitteltropfige Fettablagerungen, auch im Interstitium stellenweise etwas Fett und in Kapillaren. Feintropfige Fetteinlagerungen im Glomerulusendothel Verfettung mässigen Grades. Geringe Ablösung von Epithelien der Marktubuli.

Aorta: Flache Intimapolsterbildung mit Fetteinlagerungen in Grundsubstanz und Makrophagen.

- Aorta: Flache Intimapolsterbildung mit Fetteinlagerung in Grundsustanz und Makrophagen.
- Milz: Deutliches Hervortreten des Retikulums, weite z.T. gut blutgefüllte Sinus.
- Herzmuskel: Stellenweise geringe, feintropfige Fetteinlagerungen.
- Nebenniere: Lipoidreiche Rinde.
- Lunge: o.B.

P. S. N. -Tier 8d (Versuch IV)

10 Monate altes Weibchen, Gewicht 3,8 kg.

Versuchsverlauf:

21.6.57 Versuchsbeginn.

28.6.57 Tier frisst schlecht.

1.7.57 " " "

2.7.57 Macht einen passiven, matten Eindruck und frisst schlecht.

31.7.57 Tier hat fast nichts gefressen. Hinterfüsse sind schlaff gelähmt, es kann sich nur mühsam fortbewegen.

1.8.57 Zustand verschlimmert. Absolute Futterverweigerung. Tier fällt um, wenn man es in sitzender Haltung anstösst. Schwere neurale Störung.

3.8.57 Wegen sehr schlechten Allgemeinzustandes und absoluter Futterverweigerung wird das Tier getötet. Versuchsdauer: 44 Tage; Gewichtsverlust 0,8 kg.

Blutbefund: Plasma klar nicht lipämisch.

Sektionsbefund makroskopisch:

Starke Blutung am rechten Hinterbein, ebenso Hämatome an den Vorderbeinen und am Bauch. Coccidiosis am Bauchfell.

Lunge: Pneumonische Infiltrate. Aspirationsblutung.

Milz: o.B.

Herz: Aussen fett. An den Klappen kleine, weissliche, stecknadelkopfgrosse Flecken. Fett- oder Kalkeinlagerungen? Mitralklappe.

Leber: Morsch und fett.

Niere: o.B.

Aorta: Geringe, feinstreifige, weissliche, generalisiert erscheinende Wandeinlagerung. Nicht beetartig. Kleine, vereinzelt, stecknadelkopfgrosse Nekrosen. Arcus aortae frei von Veränderungen.

Organbefund mikroskopisch:

- Leber:** Fein- bis mitteltropfige Verfettung, diffus, stärkeren Grades.
- Niere:** Stellenweise geringe Fettablagerungen im Interstitium in Rinde und Mark. Geringe Fetteinlagerungen im Endothel der Glomeruli. Hyaline Zylinder und schollige Eiweissgerinnsel in mehreren Tubuli.
- Aorta:** Ziemlich breite Intimapolsterbildung mit Lipoidose. An einigen Stellen auch geringe Fettablagerungen in der Grundsubstanz der Media.
- Herzmuskel:** Vereinzelt geringe, feintropfige Fetteinlagerungen in den Muskelfasern.
- Nebenniere:** Lipoidreiche Rindenschichten. An einigen Stellen in der Rinde kleine Rundzellinfiltrate; darunter auch einige Leukocyten, vor allem Eosinophile.
- Lunge:** Interstitielle Zellvermehrung aus Rundzellen und Leukocyten. In diesen Abschnitten zum Teil auch Hyperämie. An einigen Stellen Anhäufung Hämosiderinspeichernder Alveolarepithelien.

Chondroitinsulfattiere.

Es sollte in diesem Versuch geprüft werden, wie sich Chondroitinsulfat bei intravenöser Applikation im Tierversuch verhält. Ob es eventuell in den Gefässwänden verstärkt abgelagert gefunden wird, was durch metachromatisches Verhalten bei der Färbung der Gefässschnitte festgestellt werden könnte. Es tritt bei Arteriosklerose in der Intima und auch teilweise in der Media eine metachromatische Substanz auf, welche wahrscheinlich Chondroitinschwefelsäure ist und eine besondere Affinität zu Cholesterin und Calcium hat, also deren Ablagerung fördert.

Ausserdem besitzt es eine chemische Ähnlichkeit mit Heparin.

Dadurch wird Chondroitinsulfat zu einer äusserst interessanten Substanz im Rahmen der Arterioskleroseforschung.

Zwei Kaninchen wurde 34 Tage lang täglich eine intravenöse Injektion von Chondroitinsulfat verabreicht mit folgender Dosierung: 10 mg Chondroitinsulfat pro kg Körpergewicht, gelöst in 2 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung. An Futter bekamen die Tiere nur Hafer und Kohlrabi, kein Cholesterin.

Die Tiere waren während der ganzen Versuchszeit in sehr guter Verfassung, sie zeigten gute Fresslust und waren munter. Plasmakontrollen wurden keine vorgenommen, denn es war bei diesen Tieren nicht mit einer Lipämie zu rechnen, da kein Cholesterin im Futter gegeben wurde.

Chondroitinsulfattier 1S (Versuch V)

10 Monate altes Weibchen, Gewicht 4 kg;

Versuchsverlauf: o.B.; Dauer 34 Tage; Gewichtszunahme 0,5 kg

Sektionsbefund makroskopisch:

Leber: Fest, rot; an einem Leberlappen harte, bohnergrosse, weissliche Veränderung an der äusseren Kante des Lappens gelegen, also caudal. Daraus Präparat.

Lunge: o.B.; leichte Blutungen, eventuell Aspirationsblutungen.

Milz: o.B.

Herz: Sehr fett, äussere, tropfenförmige Fettauflagerungen; winzige, punktförmige Blutungen in einer Herzkammer.

Niere: o.B., blassrot.

Nebenniere: o.B.

Aorta: Gefäß elastisch, an einer Stelle Plaque etwa erbsengross, (davon histol. Präp.), Lage rund um die Mündung eines Inter-costalgefäßes. Zwei weitere weissliche Flecken, linsen- bis stecknadelkopfgross, gleiche Lage, nur weiter caudal.

Organbefund mikroskopisch:

- Leber:** An einer Stelle grösserer Bezirk mit Aufhebung der Läppchenstruktur, Pseudolobulibildung durch rundzellig- und vor allem leukocytär- darunter reichlich Eosinophile- durchsetzte Bindegewebsstränge. Im dazwischenliegenden Lebergewebe Nekrosen, von Leukocyten durchsetzt und intralobuläre Entzündungszellinfiltrate. Abszesse. Geringe, diffuse, feintropfige Verfettung.
- Niere:** In einigen Rindentubuli ganz geringe feinstropfige Fetteinlagerungen im Epithel.
- Aorta:** Schmale Polsterbildung in der Intima mit stellenweise geringer, stellenweise massiver Fetteinlagerung in der Grunds substanz. Bildung von Fettmakrophagen, Media und Intima zeigten metachromatisches Verhalten: bei Toluidinblaufärbung wurde die Media stärker die Intima leichter rotviolett angefärbt.
- Herzmuskel:** Stellenweise ganz geringe, feintropfige Fetteinlagerungen.
- Nebenniere:** Lipoidarme Zona glomerulosa, Zona fasciculata und reticularis lipoidreich.
- Milz:** Zellreiche, rote Pulpa, darunter reichlich Eosinophile.
- Lunge:** Nur ganz geringe stellenweise interstitielle Zellvermehrung.

Chondroitinsulfattier 2S (Versuch V)

10 Monate altes Weibchen, Gewicht 4,2 kg.

Versuchsverlauf: o.B., Dauer 34 Tage, Gewichtszunahme 0,7 kg

Sektionsbefund makroskopisch:

- Leber:** Fest, normal, blassrot aussehend; Präparat vom Rande, wo die Leber etwas dünn und atrophisch aussah.
- Niere:** o.B.
- Nebenniere:** o.B.
- Lunge:** Normal, leichte Blutungen, evtl. Aspirationsblutungen.
- Milz:** Nebenmilz;
- Herz:** Stark fett, tropfige Fettauflagerung, auffallend die Anordnung entlang dem Verlauf der Coronarien, wo links und rechts vom

Gefäßlauf etwa 1/2 cm breiter Fettstreifen scharf abgegrenzt gegen normales Muskelgewebe sich hinzieht.

Aorta: Gefäß elastisch, makroskopisch keine Veränderung zu beobachten.

Organbefund mikroskopisch:

Leber: Sehr geringe diffuse, feintropfige Fettablagerungen in den Parenchymzellen. Geringe Rundzellansammlungen in den Glisson'schen Feldern.

Niere: Geringe, feintropfige Fettablagerungen in den Tubuli des Marks, ganz vereinzelt auch in den Rindentubuli.

Herzmuskel: Vereinzelt ganz geringe, feintropfige Fetteinlagerungen.

Milz: Zell- und blutreiche rote Pulpa.

Lunge: Interstitielle Zellinfiltrate aus Rundzellen, vor allem eosinophilen Leukocyten. Kapilläre Hyperämie.

Aorta: Stellenweise positiv metachromatisches Verhalten von Intima und Media. Bei Toluidinblaufärbung diese Gewebsbezirke rotviolett.

AnhangBesonderheiten unter den Versuchsergebnissen.

Bei der Sektion einiger Tiere und der makroskopischen und mikroskopischen Prüfung ihrer Organe kam es zu überraschenden Ergebnissen: bei 2 Kontrolltieren wurde ein Herzinfarkt festgestellt, der im mikroskopischen Präparat unabhängig vom makroskopischen Bild des Herzmuskels mit "Schwielenbildung" bestätigt wurde. Ein drittes Kontrolltier liess makroskopisch am Herzen nichts erkennen, der makroskopische Befund wies hier allein auf die Schwielenbildung hin.

BOETSCH und WIGGER konnten nie einen Infarkt beobachten, obwohl die Kontrollkaninchen ihrer Versuche unter ähnlichen Bedingungen gehalten wurden wie unsere.

WIGGER (79) 0,1 mg Suprarenin i. v. tägl. (38 Tage)
0,5 g Cholesterin in 3 ccm Olivenöl

BOETSCH (80) 0,15 mg Suprarenin i. v. tägl. (42 Tage)
0,8 g Cholesterin in 5 ccm Olivenöl

LENZ 1/7 mg Suprarenin i. v. tägl. (50 Tage)
0,8 g Cholesterin in 5 ccm Olivenöl

Möglicherweise war bei Boetsch und Wigger die Dauer der Versuche zu kurz um im Verlauf des Experimentes einen Infarkt zu erleben, oder wie z.B. bei Wigger die Dosierung der Präparate zu schwach.

Es ist äusserst schwierig einen bestimmten Faktor unserer Versuchsanordnung für das Auftreten der Infarkte verantwortlich zu machen. Vor allem fehlen Literaturstellen über ähnliche Beobachtungen im Tierexperiment!

Auffallend ist für uns die Tatsache, dass 3 oder 4 festgestellten Infarkte (Infarkt Nr. 4 wurde beim Vaselastintier 3a festgestellt und mikroskopisch einwandfrei bestätigt) bei Kontrolltieren vorkamen.

Die Gesamtzahl aller Kaninchen war 28 (bestehend aus Kontrolltieren, Heparinpräparat-Tieren, Vaselastin-Tieren, P.S.N.-Tieren und Chondroitinsulfat-Tieren). Von 28 Tieren insgesamt waren nur 10 Kontrolltiere, unter diesen 10 nun hatten drei einen Herzinfarkt. Wie schon erwähnt wurde noch ein vierter beobachtet (bei einem Vaselastintier), der einzige in der grossen Zahl der experimentell mit antiatherosklerotischen Substanzen beeinflussten Tiere (das waren ohne die Kontrolltiere: 18 Tiere).

Es scheint, als ob durch das Zusammenwirken zweier Faktoren, von denen der eine der stark erhöhte Cholesterinfettspiegel des Blutes ist, der andere der durch Adrenalin erhöhte Blutdruck, Veränderungen am Herzmuskel entstehen können, wie sie von uns beobachtet wurden. Dabei scheint dem Cholesterin eine grössere Bedeutung zuzukommen, als dem Suprarenin, denn es wurden sämtliche Tiere mit der gleichen Menge Cholesterinöl und der gleichen Menge Suprarenin behandelt, aber nur die Tiere, die keine antiatherosklerotische Substanz bekamen (einige dieser antiatherosklerotischen Substanzen besaßen antilipämische Eigenschaften, mit Vorsicht behauptet anticholesterämische Eigenschaften, "clearing activity") wiesen relativ viele Herzinfarkte auf. Also dort, wo das Cholesterinöl ungehemmt den Organismus beeinflussen konnten, war das Herz pathologisch verändert. Dazu kam natürlich die chronische Suprareninhypertonie.

Ergänzend ist noch zu berichten, dass zwei P. S. N. -Tiere Besonderheiten aufwiesen. P. S. N. -Tier 2b hatte makroskopisch diagnostizierbar einen Infarkt in der Niere, welcher im mikroskopischen Befund nicht auffiel; P. S. N. -Tier 3c wies eine Nekrose im Mark der Nebenniere auf mit Einlagerung von Fettsäurekristallen, (sichtbar im histol. Präparat).

ZUSAMMENFASSUNG

Mit der angewandten Methodik der kombinierten Adrenalin-Cholesterin-applikation ist es gelungen bei einer Versuchsdauer von 50 Tagen bei allen Kontrolltieren eine experimentelle Cholesterinatherosklerose bzw. -arteriosklerose zu erzeugen. Der Adrenalineffekt war deutlich und zwar in Form von Nekrosen in der Gefäßwand. Mikroskopisch sichtbare Schwielenbildungen des Herzmuskels und makroskopisch erkennbare Herzinfarkte wurden bei 3 Tieren beobachtet.

Die Anwendung des -Heparinabbauproduktes Op. 1803 war prophylaktisch von sehr fraglichem geringem Erfolg. Die Sektionsbefunde und die histologischen Schnitte zeigten klar, dass die allgemeine Organverfettung und speziell die Atheromatose der Aorta nicht zu verhindern war. Ein geringer "clearing effect" konnte festgestellt werden.

Vaselastina verhinderte die experimentelle Arterio-Atherosklerose unter den Bedingungen unseres Versuches nicht. In der angewandten Dosierung war es auch nicht im Stande die Lipämie zu beseitigen.

Polyäthen-sulfursaures-Natrium zeigte einen deutlichen antiatherosklerotischen Effekt. Trotz langer Versuchsdauer war die Lipoidose in 9 Aorten (Gesamtzahl der P.S.N. -Tiere 10) makroskopisch höchstens mit "gering" zu bezeichnen. Bei einigen Tieren war nur im Aortenbogen ein Lipoidfleck zu sehen, sonst war das Gefäß frei. Auch die Nekrosen waren nicht auffallend.

Die "clearing activity" des Präparates war erstaunlich stark. In einem Nebenversuch wurde festgestellt, dass die Wirkungsdauer einer Injektion von 10 mg/kg Körpergewicht etwa 3 Tage betragen kann.

Es zeigte sich an den Tieren jedoch eine schlechte Verträglichkeit des Präparates. Schon nach wenigen Versuchstagen stellte sich schlechte Fresslust bei den Kaninchen ein. Im weiteren Verlauf des Versuches kam es zu schweren Zwischenfällen, die in vielen Fällen zum vorzeitigen Abbruch des Versuches zwangen, meist handelte es sich um schwere, neurale Störungen.

Herrn Priv. Dozent Dr. med. Rudolf MARX möchte ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

Auch Frau Dr. med. STAMPFL danke ich vielmals für die sorgfältige Anfertigung der histologischen Präparate.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Schettler, G.: Symposium über Arteriosklerose
Copyright 1957 by Benno Schwabe & Co.,
Basel S. 301
2. Malmrose, H.: Symposium über Arteriosklerose
Wigand, G. Copyright 1957 by Benno Schwabe & Co.,
Basel, S. 315
3. Horlick, L., Katz, L.N.:
 Am Heart J., 38, 336, 1949
4. Katz, L. N., Stammli, J.:
 Experimental Atherosclerosis
Copyright 1953 by Charles c. Thomas,
Springfield/USA S. 278
5. Horlick, L.: Katz, L. N.:
 J. Lab. & Clin. Med. 34, 1427, 1949
6. Hahn, P. F.: Science, 98, 19, 1943
7. Huhnstock, K.H.: Dissert. Heidelberg, 1955
8. Hardegg, W.: Klin. Wschr., 33, 33/34, 1955
9. Chargaff, E., u. Mitarbeiter:
 J. Biol. Chem., 139, 383, 1941
10. Swank, R. L., Wilmot, V.:
 Amer. J. Physiol., 167, 403, 1951
11. Gofman, J. W.: Symposium über Arteriosklerose, siehe 1)
 S. 172
12. Anderson, N. G., Fawcett, B.:
 Proc. Soc. Exper. a. Med., 74, 768, 1950
13. Gofman, J. W.: J. Biol. Chem., 179, 973, 1949
14. Siedeck, H.; Hammerl, H.:
 Symposium über Arteriosklerose
Copyright 1957 by Benno Schwabe & Co.,
Basel, S. 262

15. Keller: Die Medizinische, 36, 1251, 1955
16. Blix et al.: J. Biol. Chem., 137, 458, 1941
17. Goosens, N.: Klin. Wschr., Sonderdruck, Jhrg. 32,
27-28 Heft 1954
18. Duguid, J. B.: Symposium über Arteriosklerose
Copyright 1957 by Benno Schwabe & Co.
Basel, S. 73
19. Koller, F.: Symposium über Arteriosklerose
Copyright 1957 by Benno Schwabe & Co.
Basel, S. 81
20. Keeser, E.: Med. Klin., 15, 1953
21. Duguid, J. B.; Robertson, W. B.:
The Lancet, Nr. XXIV, Vol. I, 1957
22. Sonnenberg, P.: Deutsche Medizin, Wschr., Bd. II, 1876,
1955
23. Hueber, E. F.; Mayer, E., Tölk, R.:
Deutsche Medizin, Wschr., Bd. I, 415, 1956
24. Clösges, J., Norpoth, L.:
Deutsche Medizin, Wschr., Jhrg. 82, Nr. 14,
S. 478, 1957
25. Dedichen, J., Closs, K.:
The Lancet, 257, 1242, 1949
26. Meyer, W. W.: Klin. Wschr., 30, 244, 1952
27. Studer, A., u. Mitarbeiter:
Symposium über Arteriosklerose
Copyright 1957 by Benno Schwabe & Co.,
Basel, S. 239
28. Gofman, J. W.: Science, 2, 161, 1950
29. Weitzel, G., Buddeke, E.:
Klin. Wschr., 43/44, 1956

30. Weitzel, G. u. Mitarbeiter:
Hoppe-Seyler-s Zeitschr. f. phys. Chem.
Bd. 304, 247, 1956
31. Weitzel, G., Buddeke, E.:
Symposium über Arteriosklerose
Copyright 1957 by Benno Schwabe & Co.,
Basel, S. 356
32. Wolf, V., Kirnberger, J.:
Materia Medica Nordmark, IX/15, Mai 1957
33. Kritchevsky, D., u. Mitarbeiter:
Angiology, 7, 156, 1956
34. Weitzel, G.:
Bericht über Tagg. d. Ges. f. phys. Chem.
Hamburg, 27. - 28.9.1956
35. Favarger, P., Prod-horn, S., Roth, M.:
Symposium über Arteriosklerose
Copyright 1957 by Benno Schwabe & Co.,
Basel, S. 426
36. Altschul, R.:
Zeitschr. f. Kreislaufforschg., 15/16, 1956
37. Schirmert, G., Schwarz:
Klin. Wschr., 31, 45/46, 1953
38. Haibach, A.:
Deutsche Med. Wschr. 31, 1573, Bd. 2, 1955
39. Haibach, A.:
Symposium über Arteriosklerose
Copyright 1957 by Benno Schwabe & Co.,
Basel, S. 464
40. Boyle, A., J. u. Mitarbeiter:
Symposium über Arteriosklerose
Copyright by Benno Schwabe & Co.,
Basel, S. 408
41. Uhl, H.S.M. u. Mitarbeiter.
Amer. J. Clin. Pathol., 23, 1226, 1953
42. Perry jr., H.M., Schröder, H.A.:
J. Chron. Dis. St. Louis, 5, Vol. 2, 1955
p g. 520-533

43. Perry jr., H.M.: Am. J. of Med. Sc. 228, 396, 1954
44. Keeser, E., Benitz: Mediz. Klin., Jhrg. 48, 15, 1953
45. Keeser, E.: Klin. Wschr., 165, 1946
46. Braeckeler, A.: Mediz. Klinik, 1497, 1952
47. Roy: Ärztl. Prax., 3, 1953
48. Piorkowski: Therapie der Gegenwart, 268, 1951
49. Keeser, E.: Med. Klin., 542, 1952
50. Hackethal, K.H.: Klin. Wschr., 315, 1949
51. Marx, R.: Fol. Hämatol., 71, 127, 1951
52. Maltaner, F.: Blood, 4, 728, 1949
53. Vakhamedheëv, P.: zitiert nach Berichte der Ges. f. Phys.
121, 428, 1940
54. Leupold, F.: Symposium über Arteriosklerose
Copyright 1957 by Benno Schwabe & Co.,
Basel, S. 451
55. Schettler, G.: Die Medizinische, 1247, 1955
56. Throban, W.; Schönbach, G.:
Symposium über Arteriosklerose
Copyright 1957 by Benno Schwabe & Co.,
Basel, S. 458
57. Morris, J. N.: Lancet, 1, 69, 1951
58. Anitschkow, N.: Beitr. Path. Anat., 56, 379, 1913
59. Dauber, D.V., Katz, L.N.:
Arch. Path., 34, 937, 1942
60. Dauber, D.V., Katz, L.N.:
Arch. Path., 36, 473, 1942
61. Dauber, D.V., Katz, L.N.:
Arch. Path., 38, 46, 1944

62. Horlick, L., Katz, L.N.:
Am Heart J., 38, 336, 1949
63. Niederberger, W.:
Symposium of Atherosclerosis, New York,
1952
64. Hueck, W.:
Biochem. Ztg., 100, 84, 1919
65. Schettler, G.:
Erg. d. Inneren Mediz. u. Kinderheilk.
Bd. 6, 1955, Springer Verlag, Heidelberg
66. Anitschkow, N.:
Verh. d. Deutsch. Pathol. Ges., 20, 149,
1925
67. Thurnherr, A., Niederberger, W., Koch, J.:
Symposium über Arteriosklerose
Copyright 1957 by Benno Schwabe & Co.,
Basel, S. 432
68. Schuermann, P.:
Virchows Arch., 291, 47, 1933
69.
Auszug aus "Arteriosklerosis", Pfizer
Spectrum The Journal of the Amer. Med.
Ass., June 1953
70. Wacker, L., Hueck, W.: Mü. Med. Wschr., 60, 2097, 1913
71. Schönheimer, R.:
Ztg. phys. Chem., 160, 61, 1926
72. Hesse:
Virchow's Arch., 269, 287, 1928
73. Gould, R.G., u. Mitarbeiter:
Circulation, 2, 467, 1950
74. Anitschkow, N., Chaladow:
Lit. Ziegl. Beitr., 56, 1913
75. Anitschkow, N.:
Virchow's Arch., 249, 1924
76. Gofman, J.W.:
Circulation, 2, 466, 1950
77. Gofman, J.W., u. Mitarbeiter:
Science, 111, 156, 1950

78. Wacker, L.: Hueck, W.:
Arch. für exp. Path. und Therapie
74, 416, 1913
79. Wigger, P.:
Dissertation, München 1955
80. Boetsch, M.:
Dissertation, München 1956

LEBENS LAUF

Am 5.1.1934 wurde ich als Tochter des Zahnarztes Hermann Lenz und seiner Ehefrau Frieda geb. Armbrust in Lauterecken/Pfalz geboren.

Hier besuchte ich die Volksschule von 1940 bis 1944, anschliessend das Real-Progymnasium in Meisenheim am Glan, das spätere Paul-Schneider-Gymnasium. Am 18. März 1953 bestand ich dort das Abitur.

Im Sommersemester 1953 begann ich in Heidelberg mit dem Studium der Zahnheilkunde, wo ich nach dem Sommersemester 1954 das Physikum ablegte. Das erste klinische Semester studierte ich noch in Heidelberg; für die folgenden vier klinischen Semester war ich an der Universität München immatrikuliert. Hier legte ich im Sommer 1957 nach dem vollendeten achten Semester die zahnärztliche Prüfung ab.

